

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Dezember 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/103331 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 21/05,**
B01L 3/00

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/CH02/00309**

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Juni 2002 (10.06.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
1089/01 15. Juni 2001 (15.06.2001) **CH**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **ZEPTOSENS AG [CH/CH];** Benkenstrasse 254,
CH-4108 Witterswil (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BOPP, Martin,**
A. [CH/CH]; Brunnmattstrasse 11, CH-4053 Basel
(CH). **BÜTTGEN, Heinrich [DE/CH];** J.J. Mettler-
strasse 1, CH-8640 Rapperswil (CH). **CALLENBACH,**
Tilo [DE/CH]; Seehofstrasse 3, CH-8645 Jona (CH).
SCHOCH, Werner [CH/CH]; Alte Gfennstrasse 33,
CH-8600 Dübendorf (CH). **MARMIER, Yves [CH/CH];**
Passage Léopold Robert 8, CH-2300 La Chaux-de-Fonds
(CH). **WICKY, André, Marcel [CH/CH];** Route de
Montet 11, 1588 Cudrefin (CH).

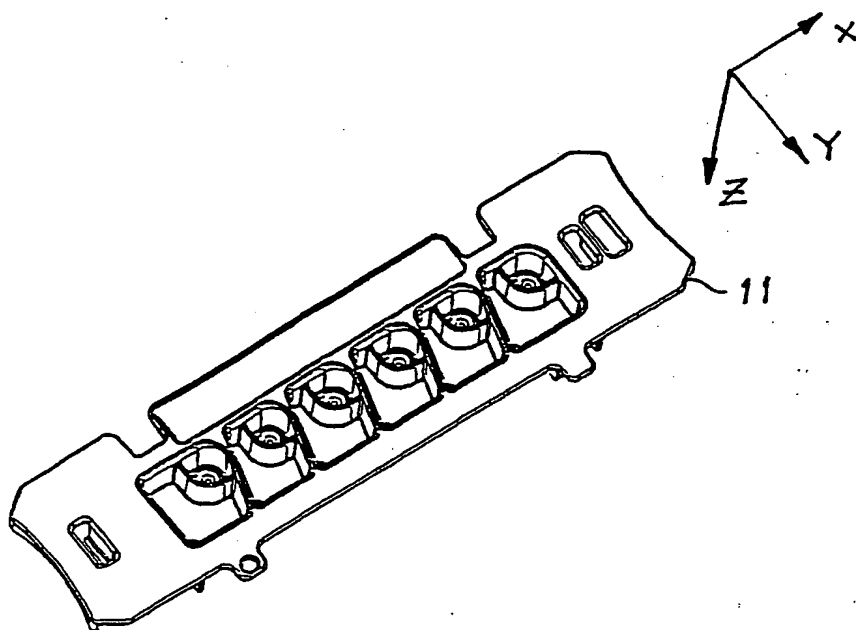
(74) Anwalt: **AMMANN PATENTANWÄLTE AG BERN;**
Schwarztorstrasse 31, CH-3001 Bern (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **BODY FOR FLOW-THROUGH CELLS AND THE USE THEREOF**

(54) Bezeichnung: **KÖRPER FÜR DURCHFLUSSKÜVETTEN UND DEREN VERWENDUNG**



(57) Abstract: The invention relates to a system of flow-through cells that is obtained by assembling a body (11) with a base plate. The body (11) comprises the following elements which are adapted for the exact positioning of the body in the receiving openings of a support in three directions (X, Y, Z direction): (a) a first spring element and a first stop, disposed on opposite end sections of the body (11), (b) at least one second spring element and a corresponding second stop, disposed on opposite faces of the body (11), and (c) at least one support element and at least one retaining element.

(57) Zusammenfassung: Eine Anordnung von Durchflussküvetten wird durch Zusammenfügen eines Körpers (11) mit einer Grundplatte gebildet. Der Körper (11) weist folgende Elemente auf, die dazu dienen den Körper in der Aufnahmeöffnung eines

Trägers in drei Richtungen (X-, Y-, Z-Richtung) genau zu positionieren: (a) ein erstes Federelement und einen ersten Anschlag, welche an entgegengesetzten Endbereichen des Körpers (11) angeordnet sind, (b) mindestens ein zweites Federelement und einen dazu korrespondierenden zweiten Anschlag, die an entgegengesetzten Seiten des Körpers (11) angeordnet sind, und (c) mindestens ein Auflageelement und mindestens ein Halteelement.

BEST AVAILABLE COPY

WO 02/103331 A1



KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- 1 -

Körper für Durchflussküvetten und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft einen Körper zur Bildung einer
5 Anordnung von Durchflussküvetten gemäss Oberbegriff des
Anspruchs 1 oder 3.

Die Erfindung betrifft weiter einen Träger gemäss
Oberbegriff des Anspruchs 9 sowie die Anordnung von
10 Durchflussküvetten.

Eine Anordnung von Durchflussküvetten der oben erwähnten Art
ist in der Internationalen Patentanmeldung PCT/EP 00/12668
beschrieben.

15 Figuren 24-28 zeigen Ausführungsformen, die in der
Internationalen Patentanmeldung PCT/EP 00/12668 beschrieben
sind.

20 Figur 24 ist mit der Figur 1 der Patentanmeldung PCT/EP
00/12668 identisch und zeigt eine Querschnitts-Teilansicht
einer ersten Durchflussküvettenanordnung. Aus dieser Figur
sind der Zulauf 1 und der Ablauf 2 einer einzelnen
Durchflussküvette sowie Teile der benachbarten
25 Durchflussküvetten ersichtlich.

Die Durchflussküvettenanordnung gemäss Fig. 24 umfasst eine
Grundplatte 4 und einen damit zusammengebrachten Körper 6.
Der Körper 6 besitzt eine Ausnehmung 3, welche nach
30 Zusammenfügen des Körpers 6 mit der Grundplatte 4 eine
räumliche Aussparung zur Erzeugung einer Durchflussküvette
mit Zulauf 1 und Ablauf 2 bildet. Die Ausnehmung 3 kann eine
beliebige Grundfläche haben; beispielsweise kann sie
rechteckig sein. Vorzugsweise sind Ecken jeweils abgerundet.

- 2 -

Der Ablauf 2 bzw. der Zulauf 1 der in Querschnittsrichtung benachbarten Durchflusssküvetten sind ebenfalls dargestellt. Vorzugsweise sind der Zulauf und der Ablauf einer Durchflusssküvette jeweils an einander gegenüberliegenden
5 Endpunkten der Grundflächen der Ausnehmung, im Falle einer im wesentlichen rechteckförmigen Grundfläche beispielsweise an den Endpunkten der Diagonalen, angeordnet.

Figur 25 ist mit der Figur 2 der Patentanmeldung PCT/EP
10 00/12668 identisch und zeigt eine Querschnitts-Teilansicht von einer anderen Ausführungsform der Durchflusssküvettenanordnung gemäss Fig. 24. In der Ausführungsform gemäss Fig. 25 ist das Reservoir 5 als eine Vertiefung in der Aussenwand des mit der Grundplatte 4
15 zusammengebrachten Körpers 6 ausgebildet. Diese Ausführungsform ermöglicht es, dass aus der Durchflusssküvette austretende Flüssigkeit zwar in das Reservoir 5 eintreten, aber nicht wieder in die Durchflusssküvette zurückfliessen kann, solange das Reservoir
20 nicht bis zu der Oberkante der Berandung an der Flüssigkeitsaustrittsseite aufgefüllt ist.

Figur 26 ist mit der Figur 3 der Patentanmeldung PCT/EP
25 00/12668 identisch und zeigt eine Querschnitts-Teilansicht von einer weiteren Ausführungsform der Durchflusssküvettenanordnung gemäss Fig. 24. In der Ausführungsform gemäss Fig. 26 ist das Reservoir 5 nach oben abgeschlossen. Diese Ausführungsform hat zur Folge, dass auch aus dem Reservoir 5 keine Flüssigkeit durch Verdunsten
30 entweichen kann.

Der Körper 6 kann in allen oben erwähnten Ausführungsformen aus einem Teil oder auch aus mehreren Teilen bestehen,

- 3 -

welche vorzugsweise irreversibel zu einer Einheit zusammengefügt werden.

Figur 27 ist mit der Figur 4 der Patentanmeldung PCT/EP
5 00/12668 identisch und zeigt eine im wesentlichen auf die Grundplatte beschränkte Querschnitts-Teilansicht für eine Ausführungsform mit einem optischen Schichtwellenleiter als Grundplatte. In der Ausführungsform gemäss Fig. 27 ist die Grundplatte als ein optischer Schichtwellenleiter mit darauf
10 immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen ausgebildet. Gemäss Fig. 27 umfasst dieser Schichtwellenleiter Schichten a, b und b'. Mit dem Bezugszeichen g sind in Fig. 27 die Begrenzungen einer Durchflussküvette bezeichnet, welche durch
15 Zusammenbringen der Grundplatte mit einem Körper 6 erzeugt wird. Das Bezugszeichen g entspricht daher dem Bezugszeichen 6 in den Figuren 24 bis 26.

Auf einer zumindest in einem Teil des sichtbaren oder nahen
20 infraroten Spektrums transparenten Schicht b ist zunächst eine dünne Zwischenschicht b' und anschliessend eine Schicht a aufgebracht, deren Brechungsindex grösser als die Brechungsindices der Schichten b und b' ist. Auch die Schichten a und b' sind mindestens in einem Teil des
25 sichtbaren oder nahen infraroten Spektrums optisch transparent. In der Schicht b sind Gitterstrukturen c und c' als Reliefgitter ausgebildet, welche bei der Aufbringung der darüber befindlichen Schichten in diese übertragen werden. Auf die Schicht a wird dann eine Haftvermittlungsschicht (f)
30 aufgebracht, welche die Haftung zu immobilisierender biologischer oder biochemischer oder synthetischer Erkennungselemente verbessern kann. In dieser Ausführungsform sind diese Erkennungselemente in räumlich getrennten Messbereichen d immobilisiert, welche in dieser

- 4 -

Ausführungsform sowohl auf als auch zwischen den Gitterstrukturen c und c' angeordnet sind. In der Ausführungsform gemäss Fig. 27 wird abschliessend die Grundplatte mit dem Körper g zusammengebracht, welcher dem Körper 6 in den Figuren 24 bis 26 entspricht.

Figur 28 ist mit der Figur 5 der Patentanmeldung PCT/EP 00/12668 identisch und zeigt eine Anordnung von Durchflusssküvettenanordnungen, in der spaltenförmige Anordnungen von Grundplatten 4 und den jeweils damit zusammengebrachten Körpern 6 zusammen Einsatzblöcke 7 bilden, welche in entsprechende Aufnahmeöffnungen eines gemeinsamen Trägers 8 (Metaträger) eingesetzt sind. Auf diese Weise wird eine Anordnung von insgesamt 6 Spalten von je 6 Durchflusssküvetten erzeugt. In der Ausführungsform gemäss Fig. 28 hat der Träger die Grundabmessungen einer Standard-Mikrotiterplatte. Die Einlassöffnungen 9 zu den Zuläufen 1 (in dieser Figur nicht erkennbar) sind so positioniert, dass sie mit dem Raster einer 96-er Standard-Mikrotiterplatte kompatibel sind, d.h., sie sind in Abständen von jeweils einem ganzzahligen Vielfachen von 9 mm positioniert (zum Beispiel: Abstand der Zuläufe innerhalb einer Spalte: 9 mm; Abstand der Zuläufe zwischen benachbarten Spalten: 18 mm). Bei entsprechender Translation des Trägers mit den Einsatzblöcken sind entsprechend die Reservoirs 5 mit dem Raster einer standardmässigen 96-er Mikrotiterplatte kompatibel. In der Ausführungsform gemäss Fig. 28 ist der Träger 8 so gestaltet, dass er bis zu 6 Einsatzblöcke aufnehmen kann. Es können jedoch auch Plätze für Einsatzblöcke unbesetzt bleiben.

Eine sehr genaue Positionierung der Durchflusssküvettenanordnung in einem Träger ist unentbehrlich, um die Zuverlässigkeit und die Genauigkeit

- 5 -

der durchgeführten Messungen, beispielsweise optischen, elektro-optischen oder elektrischen Messungen, sicherzustellen.

- 5 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Durchflussküvettenanordnung der oben erwähnten Art zur Verfügung zu stellen, die so ausgestaltet ist, dass sie mit erhöhter Präzision in einem Träger positionierbar ist, der in ein Analysengerät eingegeben wird und dort seinerseits
- 10 hochpräzise positionierbar ist und automatisch bearbeitet wird, wobei die Bearbeitung die Durchführung von Messungen, beispielsweise optischen, elektro-optischen oder elektrischen Messungen, an einer relativ grossen Zahl von sehr kleinen Messbereichen, die dicht nebeneinander liegen,
- 15 umfasst.

- Der Erfindung liegt ferner die Aufgabe zugrunde, einen Körper zur Bildung einer Anordnung von Durchflussküvetten zur Verfügung zu stellen, welcher
- 20 - die Verwendung üblicher, kommerziell erhältlicher Pipettenspitzen für die Zufuhr der Proben oder Reagenzien zu den Küvetten ermöglicht und
- kleinere Volumina der Proben bzw. Reagenzien erfordert.
- 25 Gemäss einem ersten Aspekt der Erfindung wird die erstgenannte Aufgabe mit einem Körper gemäss Anspruch 1 gelöst.

- Gemäss einem zweiten Aspekt der Erfindung wird die
- 30 erstgenannte Aufgabe mit einer Durchflussküvettenanordnung gemäss Anspruch 6 gelöst.

- 6 -

Gemäss einem dritten Aspekt der Erfindung wird die erstgenannte Aufgabe mit einem Träger gemäss Anspruch 9 gelöst.

- 5 Gemäss einem vierten Aspekt der Erfindung wird die erstgenannte Aufgabe mit einer Durchflusssküvettenanordnung gemäss Anspruch 11 gelöst.

- 10 Gemäss einem fünften Aspekt der Erfindung wird die erstgenannte Aufgabe mit einer Durchflusssküvettenanordnung gemäss Anspruch 12 gelöst.

- 15 Gemäss einem sechsten Aspekt der Erfindung wird die zweitgenannte Aufgabe durch einen Körper gemäss Anspruch 3 gelöst.

- Die weitere Ansprüche geben bevorzugte Ausführungsformen sowie die Verwendung eines Körpers gemäss einem der Ansprüche 1-5, einer Anordnung von Durchflusssküvetten gemäss
20 einem der Ansprüche 6-8, 11-14 oder eines Trägers gemäss Anspruch 9 oder 10.

- Die erfindungsgemässe Ausführungsform bzw. Anordnung ermöglicht eine hochpräzise Positionierung einer Anordnung
25 von Durchflusssküvetten der eingangs erwähnten Art mithilfe mechanischer Positionierhilfen, wobei die erzielbare Genauigkeit der Positionierung in der Grössenordnung von 50 Mikrometer liegt und überraschenderweise keinerlei Justierungen vorgenommen werden müssen.

- 30 Das bevorzugte Einsatzgebiet der erfindungsgemässen Durchflusssküvettenanordnung ist die gleichzeitige (parallele) Bestimmung einer Vielzahl von Analyten in einer oder mehreren Proben. Dieses kann dadurch geschehen, dass in

- 7 -

den Probenbehältnissen, mit der Grundplatte in einer Ausführungsform als Sensorplattform, jeweils sogenannte "Microarrays" untergebracht sind.

- 5 Die erfindungsgemässen Durchflusssküvettenanordnung ist bei allen analytischen Messverfahren verwendbar, die in der oben genannten Patentanmeldung PCT/EP 00/12668 beschrieben oder erwähnt sind.
- 10 Weitere Vorteile der Erfindung gehen aus der nachstehenden Beschreibung von bevorzugten Ausführungsbeispielen hervor.

- Figuren 1 bis 7 zeigen verschiedene Ansichten einer Ausführungsform eines erfindungsgemässen Körpers zur Bildung
- 15 einer geradlinigen Reihe - also einer eindimensionalen Anordnung - von Durchflusssküvetten.

- Fig. 1 zeigt eine perspektivische Ansicht des Körpers von oben,
- 20 Fig. 2 zeigt die Vorderansicht nach Fig. 1,
Fig. 3 zeigt die Ansicht von hinten nach Fig. 1,
Fig. 4 zeigt die Ansicht von der linken Seite nach Fig. 1,
Fig. 5 zeigt die Ansicht von der rechten Seite nach Fig. 1,
Fig. 6 zeigt die Ansicht von oben nach Fig. 1,
25 Fig. 7 zeigt die Ansicht von unten nach Fig. 1.

- Figuren 8 bis 15 zeigen verschiedene Ansichten einer Ausführungsform einer erfindungsgemässen Durchflusssküvettenanordnung, die durch Zusammenfügung eines
- 30 Körpers gemäss Figuren 1 bis 7 und einer Grundplatte gebildet wird.

- Fig. 8 zeigt eine perspektivische Ansicht der Durchflusssküvettenanordnung von oben,

- 8 -

- Fig. 9 zeigt eine perspektivische Ansicht der Durchflusssküvettenanordnung von unten,
Fig. 10 zeigt die Vorderansicht nach Fig. 8,
Fig. 11 zeigt die Ansicht von hinten nach Fig. 8,
5 Fig. 12 zeigt die Ansicht von der linken Seite nach Fig. 8,
Fig. 13 zeigt die Ansicht von der rechten Seite nach Fig. 8,
Fig. 14 zeigt die Ansicht von oben nach Fig. 8,
Fig. 14a zeigt einen Teilquerschnitt durch die Ebene I-I in
10 Fig. 14
Fig. 14b zeigt eine Vergrößerung des in Fig. 14 eingekreisten Teils
Fig. 15 zeigt die Ansicht von unten nach Fig. 8.
- 15 Figuren 16 bis 23 zeigen verschiedene Ansichten einer Ausführungsform eines erfindungsgemässen Trägers zur Aufnahme einer Durchflusssküvettenanordnung oder mehrerer Durchflusssküvettenanordnungen gemäss Figuren 8-15.
- 20 Fig. 16 zeigt eine perspektivische Ansicht des Trägers von oben,
Fig. 17 zeigt eine perspektivische Ansicht des Trägers von unten,
Fig. 18 zeigt die Vorderansicht nach Fig. 16,
25 Fig. 19 zeigt die Ansicht von hinten nach Fig. 16,
Fig. 20 zeigt die Ansicht von der linken Seite nach Fig. 16
Fig. 21 zeigt die Ansicht von der rechten Seite nach Fig. 16,
30 Fig. 22 zeigt die Ansicht von oben nach Fig. 16,
Fig. 23 zeigt die Ansicht von unten nach Fig. 16.

- 9 -

Figuren 24-28 zeigen Ausführungsformen, die in der Internationalen Patentanmeldung PCT/EP 00/12668 beschrieben und darin als Figuren 1-5 enthalten sind.

- 5 Nachstehend werden anhand der Figuren 1-23 bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung beschrieben. Sie sind das Ergebnis einer Weiterentwicklung von Ausführungsformen, die in ihren Grundzügen in der Internationalen Patentanmeldung PCT/EP 00/12668 beschrieben sind. Der Inhalt dieser
- 10 Patentanmeldung wird daher hiermit durch Bezugnahme vollumfänglich als Bestandteil der nachstehenden Beschreibung eingeführt.

- 15 Wie nachfolgend genauer beschrieben, dient eine ein- oder zweidimensionale Anordnung von Durchflussküvetten als Bestandteil eines Arrays von Probenbehältnissen, wobei die Anordnung aus einer Grundplatte und einem damit zusammengebrachten Aufsatzkörper gebildet ist, welcher eine Anordnung von räumlichen Aussparungen hat, die der Anordnung
- 20 der Probenbehältnisse entspricht, wobei für jedes Probenbehältnis mindestens ein Zu- und Ablauf vorhanden ist, und wobei die Grundplatte z.B. ein Glasplättchen, Wellenleiterplättchen oder eine Sensorplattform sein kann.

- 25 Die ein- oder zweidimensionale Anordnung von Durchflussküvetten ermöglicht es in einer bevorzugten Ausführungsform, auch sehr geringe Proben- oder Reagentienmengen den Probenbehältnissen, welche in einer
- 30 hohen Anzahl auf einer kleinen Grundfläche angeordnet sein können, zuzuleiten und/oder von ihnen abzuführen, wobei für jedes Probenbehältnis mindestens ein Reservoir zur Aufnahme von dem Probenbehältnis abzuführender Flüssigkeit und ein

- 10 -

peripheres System von Flüssigkeitszu- und -abführungen in die Anordnung integriert ist.

1) ERSTES AUSFÜHRUNGSBEISPIEL EINES KÖRPERS ZUR BILDUNG
5 EINER DURCHFLUSSKÜVETTENANORDNUNG

Ein erfindungsgemässer Körper zur Bildung einer geradlinigen Reihe - also einer eindimensionalen Anordnung - von Durchflusssküvetten ist in den Figuren 1-7 dargestellt. Eine
10 solche Anordnung von Durchflusssküvetten (in den Figuren 8-15 dargestellt) wird durch Zusammenfügung des Körpers 11 mit einer Grundplatte 31 (in den Figuren 1-7 nicht dargestellt) gebildet, die z.B. biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente trägt. Diese
15 Erkennungselemente dienen zu Bindung und Nachweis der zu bestimmenden Analyten in zugeführten Proben.

Der Körper 11 hat eine äussere Form, die in eine Aufnahmeöffnung 42 eines Trägers 41 (in Figuren 16-23
20 dargestellt) passt, d.h. der Körper hat eine äussere Form, welche es ermöglicht, ihn in eine Aufnahmeöffnung des Trägers einzusetzen.

Der Körper 11 weist folgende Elemente auf, die zur genauen
25 Positionierung des Körpers in der Aufnahmeöffnung des Trägers dienen:

(a) eine Feder 51 und einen Anschlag 52, welche zur genauen Positionierung des Körpers in X-Richtung dienen und an entgegengesetzten Endbereichen des Körpers 11 angeordnet
30 sind,

(b) zwei Federn 53, 55 und zwei diesen korrespondierende Anschläge 54, 56, die zur genauen Positionierung des Körpers 11 in Y-Richtung dienen und an

- 11 -

entgegengesetzten Seiten des Körpers 11 angeordnet sind, wobei die Y-Richtung senkrecht zur X-Richtung liegt,

(c) drei Auflagepunkte 57, 58, 59 und zwei Schnapphaken 61, 62, wobei diese Auflagepunkte und
5 Schnapphaken gemeinsam zur genauen Positionierung des Körpers in Z-Richtung dienen.

Die Z-Richtung liegt senkrecht zur Ebene, die durch zwei Achsen, nämlich einer Achse in X-Richtung und einer Achse in
10 Y-Richtung, aufgespannt wird.

Die Feder 51 liegt ungefähr gegenüber dem Anschlag 52.

Die Feder 53 (bzw. 55) liegt ungefähr gegenüber dem Anschlag
15 54 (bzw. 56), aber derart leicht versetzt, dass der äussere Rand des Anschlages in der zur ZY-Ebene parallelen Symmetrieebene der Feder 53 (bzw. 55) liegt.

Die oben erwähnten Positionierungselemente des Körpers 11 ermöglichen, den Körper 11 und somit die damit gebildete
20 Anordnung von Durchflusssküvetten ohne jegliche Justierung mit einer Genauigkeit von +/- 50 Mikrometer in jeder der drei zueinander senkrechten Richtungen X, Y und Z in einer Aufnahmeöffnung eines Trägers 41 gemäss Figuren 16-23 zu
25 positionieren.

Die Schnapphaken 61, 62 ermöglichen ein Einsetzen der Anordnung in den Träger durch einen leichten Druck in Z-Richtung und sichern die Anordnung gegen ein Herausfallen
30 aus dem Träger. Die Anordnung ist dabei durch ihre äussere Formgebung so gestaltet, dass ein unrichtiges Einsetzen mechanisch unmöglich ist. Zur Entnahme der Anordnung aus dem Träger genügt ein leichter Gegendruck in Z-Richtung, durch den die Schnapphaken 61, 62 leicht nach innen gedrückt

- 12 -

werden. Alternativ können die Schnapphaken auch durch Druck von unten mittels eines entsprechend gestalteten Werkzeugs gelöst werden.

- 5 Asymmetrisch angebrachte mechanische Positionierhilfen in Form von Ausnehmungen und Laschen des Körpers 11 und des Trägers 41 sowie zusätzliche kreisförmige Ausnehmungen auf einer Hälfte der Laschen des Körpers 11 und des Trägers 41 dienen als optische Positionierhilfe und ermöglichen eine
- 10 eindeutige Positionierung jeder Durchflusssküvettenanordnung im Träger. Eine falsche Positionierung der Anordnungen im Träger ist daher ausgeschlossen.

- Wie aus der Fig. 6 und 7 ersichtlich, ist das Raster der von
- 15 aussen sichtbaren Reservoirs 15 mit den zugehörigen Einlassöffnungen 14 gegenüber dem Raster der Durchflusssküvetten 18 derart versetzt, dass sich die Einlassöffnungen 14 zu den Durchflusssküvetten jeweils in einer von deren äusseren Ecken befinden.

- 20 Zur Erleichterung des Befüllens jeder Durchflusssküvette 18 kann die äussere Fläche des Körpers 11 für jede Durchflusssküvette eine ganz oder teilweise umlaufende Nut 21 mit einem Querschnitt mit den typischen Abmessungen zwischen
- 25 50 x 50 Mikrometer und 500 x 500 Mikrometer haben. In zwei zueinander diagonal gegenüberliegenden Eckpunkten dieser Nut 21 befinden sich die Einlassöffnung 14 bzw. die Auslassöffnung 17 zu jeder Durchflusssküvette 18. Diese Nut 21 ermöglicht ein blasenfreies Befüllen der
- 30 Durchflusssküvette. Sofern sich die Entstehung von Luftblasen während des Befüllvorganges oder während der in den Durchflusssküvetten durchzuführenden Verfahren zum Nachweis von Analyten nicht grundsätzlich vermeiden lässt, kann sich eine Nut 21 dadurch als vorteilhaft erweisen, indem

- 13 -

- entstandene Luftblasen aus dem Innenraum 13 der Durchflussskuvette entweichen und sich in der Nut 21 sammeln. In einer bevorzugten Ausführungsform wird diese Eigenschaft zusätzlich durch eine chemische Oberflächenbehandlung der Innenfläche der Nut 21 oder der ganzen Innenfläche der Durchflussskuvette, einschliesslich besagter Nut, sichergestellt. Diese Behandlung dient zur Schaffung einer hydrophilen, also besser benetzbaren Oberfläche.
- 5
- 10 Der Körper 11 weist vorzugsweise Anschläge 22, 23, 24 auf, welche zur genauen Positionierung der Grundplatte 31 (siehe Figuren 8-15) in Bezug auf den Körper 11 vor deren Zusammenfügung, z.B. durch Kleben, dienen. Es besteht keine mechanische Kopplung zwischen den
- 15 Anschlägen 22, 23, 24 und den oben erwähnten Anschlägen, die zur genauen Positionierung des Körpers 11 bzw. der damit gebildeten Anordnung von Durchflusssküvetten in einer Aufnahmeöffnung 42 des Trägers 41 dienen.
- 20 Der Körper 11 weist vorzugsweise Schutzwinkel 25, 26, 27 auf, welche die Grundplatte 31 gegen Abreißen oder Beschädigungen schützt, die andernfalls insbesondere beim Einsetzen der Durchflusssküvettenanordnung in den Träger 41 eintreten könnten.
- 25 In einer bevorzugten Ausführungsform ist auf der Oberseite jeder der Durchflusssküvetten ein umlaufender Steg 29 vorgesehen, auf dem eine Folie aufgeschweisst werden kann. Diese Folie verhindert einerseits "cross-contamination"
- 30 zwischen den Küvetten; sie verhindert andererseits Flüssigkeitsverluste, die sonst insbesondere bei Nukleinsäure-Hybridisierungsassays mit Verfahrensschritten bei erhöhten Temperaturen bis beispielsweise ca. 80°C vorkommen könnten.

- 14 -

Folgende Materialien sind für die Herstellung des Körpers 11 geeignet:

- 5 - form-, spritz- oder fräsbare Kunststoffe, thermoplastische Kunststoffe (bevorzugte Herstellung mittels "Injection Molding"), Metalle, Silikate, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken.
- 10 Beispiele für die Materialien zur Herstellung des Körpers 11 sind insbesondere:
 - Polycarbonat (PC), z. B. ungefüllt, schwarz eingefärbt
 - Polybutylenterephthalat (PBT), z. B.
 - 15 glaskugelgefüllt, schwarz eingefärbt
 - "ABS" (Acrylnitril/Butadien/Styrol-Pfropfcopolymer).

Zur Verminderung von Reflexionen ist es vorteilhaft, wenn der Körper 11 der Durchflusssküvettenanordnung schwarz
20 eingefärbt ist, sofern nicht ein in der Grundplatte 31 (wenn ausgebildet als Wellenleiter) geführtes Licht unter den die Grundplatte direkt berührenden Wänden des Körpers 11 hindurchgeführt werden soll.

25

2) ZWEITES AUSFÜHRUNGSBEISPIEL EINES KÖRPERS ZUR BILDUNG EINER DURCHFLUSSKÜVETTENANORDNUNG

Dieses Ausführungsbeispiel ist ein erfindungsgemässer Körper
30 zur Bildung einer zweidimensionalen, matrixartigen Anordnung von Durchflusssküvetten, die eine Vielzahl von Küvettenreihen mit der Struktur des oben beschriebenen Körpers 11 umfasst und alle oben beschriebenen Elemente oder Elemente mit einer äquivalenten Funktion enthält. Die Merkmale eines solchen

- 15 -

Körpers sind daher im wesentlichen aus den Figuren 1-7 ersichtlich.

Ein Körper nach diesem zweiten Ausführungsbeispiel ist auch
5 dazu geeignet, durch Zusammenfügung mit einer Grundplatte,
die z.B. biologische oder biochemische oder synthetische
Erkennungselemente trägt, eine Durchflussküvettenanordnung
zu bilden. Dieser Körper kann beispielsweise selbst schon
die äusseren Abmessungen und äusseren Merkmale einer
10 Standard-Mikrotiterplatte nach SBS-Norm haben.

Dieser Körper kann auch eine solche äussere Form haben, die
in eine Aufnahmeöffnung eines entsprechend gestalteten
Trägers (z. B. mit Aussenabmessungen nach SBS-Norm) passt.

15

Auch in dieser Ausführungsform kann der Körper folgende
Elemente aufweisen, die zur genauen Positionierung des
Körpers in der Aufnahmeöffnung des Trägers dienen:

(a) eine Feder und einen Anschlag, welche zur
20 genauen Positionierung des Körpers in X-Richtung dienen und
an entgegengesetzten Endbereichen des Körpers angeordnet
sind,

(b) zwei Federn und zwei diesen korrespondierende
Anschläge, die zur genauen Positionierung des Körpers in Y-
25 Richtung dienen und an entgegengesetzten Seiten des Körpers
angeordnet sind, wobei die zweite Richtung senkrecht zur
ersten Richtung liegt,

(c) drei Auflagepunkte und zwei Schnapphaken, wobei
diese Auflagepunkte und Schnapphaken gemeinsam zur genauen
30 Positionierung des Körpers in Z-Richtung dienen.

Für die Herstellung des Körpers sind die gleichen
Materialien verwendbar, die oben unter 1) angegeben sind.

- 16 -

3) ERSTES AUSFÜHRUNGSBEISPIEL EINER DURCHFLUSSKÜVETTENANORDNUNG

5 Eine erste erfindungsgemässe Anordnung von
Durchflusssküvetten, die eine geradlinige Reihe - also eine
eindimensionale Anordnung - von Durchflusssküvetten umfasst,
ist in den Figuren 8-15 dargestellt. Eine solche Anordnung
10 von Durchflusssküvetten wird durch Zusammenfügung des oben
anhand der Figuren 1-7 beschriebenen Körpers 11 mit einer
Grundplatte 31 gebildet, die z.B. biologische
Erkennungselemente trägt. Die Grundplatte 31 und der Körper
11 werden zum Beispiel durch Kleben oder Klippen
zusammengefügt.

15

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Grundplatte 31
dazu geeignet, als Wellenleiter zu dienen.

20 Aus den Figuren 14, 14a und insbesondere aus Fig. 14b sind
folgende vorteilhaften Merkmale der Ausgestaltung des
Körpers 11 gemäss den Figuren 1-7 und Figuren 8-15
ersichtlich:

25 Ganz anders als in der Ausführung gemäss Fig. 25 (Ausführung
gemäss Fig. 2 der PCT/EP 00/12668) ist der Zulauf 12 im
erfindungsgemässen Körper und in der damit gebildeten
Durchflusssküvettenanordnung als ein Zulauf auf einem tiefen
Niveau der dreidimensionalen Struktur des Körpers 11
angeordnet, und dieser Zulauf 12 hat nur eine niedrige,
30 trichterförmigen Einlassumrandung, so dass jetzt dieser
äussere Einlass zur Aussparung 13 ohne einen dazwischen
liegenden, relativ langen Kanal (siehe Fig. 25, die der Fig.
2 der PCT/EP 00/12668 entspricht) in den Inneneinlass 14 der

- 17 -

Durchflusssküvette übergeht. Diese Ausführung des Zulaufs 12 hat folgende Vorteile:

a) Die Durchflusssküvetten können leichter und mit
5 Pipettenspitzen grösseren Durchmessers befüllt werden als in der früheren Version gemäss Fig. 25 (Ausführung gemäss Fig. 2 der PCT/EP 00/12668). Es können also insbesondere reguläre, kommerziell erhältliche Spitzen gemäss Industriestandard verwendet werden.

10

b) Die erforderlichen Füllvolumina bzw. Probenvolumina zur Befüllung können deutlich gesenkt werden.

Wie unter anderem aus Fig. 6 ersichtlich, weist der Körper
15 eine Abgrenzungswand 16 auf, die zur Abgrenzung des Reservoirs 15 von der Einlassöffnung 14 jeder Küvette dient und um diese Einlassöffnung angeordnet ist.

Die Materialien für die Grundplatte, den damit
20 zusammengebrachten Körper und einer gegebenenfalls verwendeten zusätzlichen Deckplatte müssen den Anforderungen für den jeweils geplanten Einsatz der Anordnung genügen. In Abhängigkeit von der spezifischen Applikation betreffen diese Anforderungen chemische und physikalische
25 Beständigkeit, zum Beispiel gegen saure oder basische Medien, Salze, Alkohole oder Detergentien als Bestandteile von wässrigen Lösungen, oder Formamid, Temperaturbeständigkeit (zum Beispiel zwischen -30°C und 100°C), möglichst ähnliche thermische
30 Ausdehnungskoeffizienten von Grundplatte und damit zusammengebrachtem Körper, optische Eigenschaften (z. B. bezüglich Fluoreszenzfreiheit, Reflexionsvermögen), mechanische Bearbeitbarkeit etc. Es wird bevorzugt, dass das Material des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers

- 18 -

ausgewählt ist aus der Gruppe, die von form-, spritz- oder fräsba-
ren Kunststoffen, thermoplastischen Kunststoffen, Metallen, Silikaten, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder
Keramiken, gebildet wird. Ebenso kann das Material der
5 zusätzlichen durchgehenden Deckplatte ausgewählt sein aus
der Gruppe, die von form-, spritz- oder fräsba-
ren Kunststoffen, Metallen, Silikaten, wie zum Beispiel Glas,
Quarz oder Keramiken, gebildet wird. Auch bezüglich der
Grundplatte wird bevorzugt, dass das Material der
10 Grundplatte Materialien umfasst aus der Gruppe, die von
form-, spritz- oder fräsba-
ren Kunststoffen, thermoplastischen Kunststoffen, Metallen, Silikaten, wie zum
Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken, gebildet wird. Dabei
können die genannten Komponenten (Grundplatte, damit
15 zusammengefügt Körper, Deckplatte) jeweils aus einem
einheitlichen Material bestehen oder auch eine Mischung oder
schichtweise oder laterale Zusammenfügung verschiedener
Materialien umfassen, wobei die Materialien sich gegenseitig
ersetzen können.

20

Die Flächen des Körpers 11, welche den "Deckel" und die
Seitenwände der Probenbehälter bilden, sollten möglichst
wenig reflektierend sein, um störenden Einfluss von dort
reflektiertem Anregungslicht möglichst gering zu halten.

25

In der vorgesehenen Benutzungsweise der Anordnung (sowohl
für mögliche refraktive Messungen als auch für
Fluoreszenzmessungen) wird das Anregungslicht i.a. immer
durch die Grundplatte hindurch eingestrahlt und das
30 Messlicht (bei Anregungswellenlänge und/oder bei
Fluoreszenz- bzw. Lumineszenzwellenlänge) auf der gleichen
Seite erfasst, von der die Lichteinstrahlung erfolgte. Daher
wird das Material der Grundplatte bevorzugt so gewählt, dass
diese zumindest bei der einen oder den mehreren eingesetzten

- 19 -

Anregungswellenlängen und gegebenenfalls auch bei entsprechenden Lumineszenzwellenlängen transparent ist.

Für die Anwendungen mit Lumineszenzdetektion sollte die Grundplatte auch möglichst frei von Eigenlumineszenz sein. Die Grundplatte kann aus einem einheitlichen Material bestehen (z. B. als Plättchen aus Glas oder entsprechend transparentem Kunststoff) und dabei zum Beispiel in einer klassischen Auflichtanordnung mit Anregungslicht angestrahlt werden. Sie kann auch ein Mehrschichtsystem sein (zum Beispiel ausgebildet als ein Dünnschichtwellenleiter). Die Lichteinstrahlung kann auch dann in der gerade beschriebenen klassischen Anordnung erfolgen. Bevorzugt wird, dass die Grundplatte ein (Dünn-)Schichtwellenleiter ist, mit den in der PCT/EP 00/12668 beschriebenen Eigenschaften und Ausführungsformen.

Folgende Materialien sind zum Beispiel für die Herstellung der Grundplatte 31 geeignet: form-, spritz- oder fräsbare Kunststoffe, thermoplastische Kunststoffe (bevorzugte Herstellung mittels "Injection Molding"), Metalle, Silikate, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken.

Für alle Anwendungen, bei denen ein Anregungslicht durch die Grundplatte 31 hindurch in Richtung von darauf nachzuweisenden Molekülen eingestrahlt wird, wird das Material der Grundplatte so gewählt, dass die Grundplatte zumindest bei der Wellenlänge dieses Anregungslichts weitgehend transparent ist.

30

In einer Ausführungsform, bei der die Grundplatte 31 als optischer Schichtwellenleiter dient, hat die Grundplatte zum Beispiel die Struktur gemäss Fig. 27, die eine im wesentlichen auf die Grundplatte beschränkte

- 20 -

Querschnittsteilansicht zeigt. In der Ausführungsform gemäss Fig. 27 ist die Grundplatte als ein optischer Schichtwellenleiter mit darauf immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen ausgebildet. Gemäss Fig. 27 umfasst dieser Schichtwellenleiter Schichten (a), (b) und (b'). Mit dem Bezugszeichen (g) sind in Fig. 27 die Begrenzungen einer Durchflussskivette bezeichnet, welche durch Zusammenbringen der Grundplatte mit einem Körper erzeugt wird. Das Bezugszeichen (g) entspricht daher dem Bezugszeichen 11 in den Figuren 1 bis 15.

Auf einer zumindest in einem Teil des sichtbaren oder nahen infraroten Spektrums transparenten Schicht (b) ist zunächst eine dünne Zwischenschicht (b') und anschliessend eine Schicht (a) aufgebracht, deren Brechungsindex grösser als die Brechungsindices der Schichten (b) und (b') ist. Auch die Schichten (a) und (b') sind mindestens in einem Teil des sichtbaren oder nahen infraroten Spektrums optisch transparent. In der Schicht (b) sind Gitterstrukturen (c) und (c') als Reliefgitter ausgebildet, welche bei der Aufbringung der darüber befindlichen Schichten in diese übertragen werden. Auf die Schicht (a) wird dann eine Haftvermittlungsschicht (f) aufgebracht, welche die Haftung zu immobilisierender biologischer oder biochemischer oder synthetischer Erkennungselemente verbessern kann. In dieser Ausführungsform sind diese Erkennungselemente in räumlich getrennten Messbereichen (d) immobilisiert, welche in dieser Ausführungsform sowohl auf als auch zwischen den Gitterstrukturen (c) und (c') angeordnet sind. In der Ausführungsform gemäss Fig. 27 wird abschliessend die Grundplatte mit dem Körper (g) zusammengebracht, welcher dem Körper 11 in den Figuren 1 bis 15 entspricht.

- 21 -

Die Schicht (a) der Grundplatte ist z.B. eine hochbrechende Metalloxidschicht auf der Schicht (b).

Beispiele für Materialien für die zweite optisch
5 transparente Schicht b sind:

- Silikate, z. B. Glas oder Quarz, oder
- ein transparenter thermoplastischer oder spritzbarer Kunststoff, bevorzugt aus der Gruppe, die von Polycarbonat,
10 Polyimid, Polymethylmethacrylat oder Polystyrol gebildet wird.

4) ZWEITES AUSFÜHRUNGSBEISPIEL EINER DURCHFLUSSKÜVETTENANORDNUNG

15

Diese zweite erfindungsgemässe Anordnung von Durchflusssküvetten wird durch Zusammenfügung von einem Körper, der gemäss dem oben unter 2) beschriebenen zweiten Ausführungsbeispiel nach einer der beiden dort beschriebenen
20 Ausführungsformen eines solchen Körpers zur Bildung einer matrixartigen Anordnung von Durchflusssküvetten geeignet ist, und einer Grundplatte gebildet, die z.B. biologische Erkennungselemente trägt. Die Grundplatte und der Körper werden zum Beispiel durch Kleben oder Klippen
25 zusammengefügt. Die so gebildete Durchflusssküvettenanordnung kann in einem Analysensystem entweder als selbständige Einheit, d.h. ohne Verwendung eines Trägers, oder mit einem Träger verwendet werden, der wenigstens eine Ausnehmung zur Aufnahme der Durchflusssküvettenanordnung aufweist.

30

Auch in diesem Ausführungsbeispiel ist die Grundplatte 31 vorzugsweise dazu geeignet, als Wellenleiter zu dienen.

- 22 -

Für die Herstellung der Komponenten der Durchflusssküvettenanordnung sind die gleichen Materialien verwendbar, die oben unter 3) angegeben sind.

5

5) ERSTES AUSFÜHRUNGSBEISPIEL EINES TRÄGERS FÜR EINEN KÖRPER ZUR BILDUNG EINER DURCHFLUSSKÜVETTENANORDNUNG

Ein erfindungsgemässer Träger 41 für einen Körper 11 zur
10 Bildung einer geradlinigen Reihe - also einer eindimensionalen Anordnung - von Durchflusssküvetten ist in den Figuren 16-23 dargestellt. Der Träger 41 weist eine Vielzahl von Ausnehmungen 42 auf, deren Form und Abmessungen zur äusseren Form des Körpers 11 so angepasst ist, dass eine
15 genaue Positionierung des Körpers 11 in der Ausnehmung 42 ermöglicht wird.

Die Aussenabmessungen des Trägers entsprechen vorzugsweise der SBS-Norm. Der Träger hat daher die Abmessungen einer
20 Standard-Mikrotiterplatte, d.h. ca. 85 mm x 128 mm.

Der Träger kann zum Einmalgebrauch oder als wiederverwendbare Komponente ausgestaltet sein, aus dem die darin eingesetzten Durchflusssküvettenanordnungen durch
25 Zusammendrücken der Schnapphaken S gelöst werden können. Alternativ können die Schnapphaken auch durch Druck von unten mittels eines entsprechend gestalteten Werkzeugs gelöst werden.

30 Der Träger kann z.B. bis zu 5 Durchflusssküvettenanordnungen aufnehmen, die z.B. je 6 Durchflusssküvetten enthalten.

Auf der Oberseite des Trägers 41 befinden sich in den äusseren Ecken 3 gleichartige (quadratische) Erhebungen 43,

- 23 -

44, 45 und eine weitere davon verschiedene Erhebung 46 (siehe Fig. 16), denen entsprechende Ausnehmungen 63, 64, 65, 66 in der Unterseite des Trägers 41 entsprechen (siehe Fig. 17). Diese Erhebungen und Ausnehmungen ermöglichen, 5 mehrere Träger übereinander zu stapeln und gleichzeitig die Unterseiten der in den Körper 11 einzuklebenden Grundplatten 31 (Glasplättchen, Wellenleiter-Plättchen oder Sensorplattformen) kontaktfrei von der Auflage zu halten, so dass eine Verschmutzung der Unterseiten der Grundplatten 10 vermieden wird.

An den Längsseiten des Trägers 41 befinden sich zwei Ausnehmungen unterschiedlicher Grösse, welche ein falsches Einsetzen des Trägers in die Eingabevorrichtung eines 15 automatisierten Analyse-Systems verhindern.

Nach Einlegen des Trägers 41 in die Eingabevorrichtung fährt ein Aufnahmesteg mit zu den beiden Ausnehmungen komplementären Erhebungen unter den Träger, um ihn dann 20 geringfügig anzuheben. Parallel zu den Längsseiten des Trägers verlaufen in der Eingabevorrichtung zwei Lichtschranken. Wenn der Träger mit einer unrichtigen Orientierung in die Eingabevorrichtung eingelegt wird, wird dessen Seite mit der kleineren seitlichen Aussparung zu 25 stark angehoben. Dieses wird durch eine entsprechende Lichtschranke detektiert, was eine Verweigerung der Aufnahme des Trägers in das automatische Analyse-System zur Folge hat.

30 Folgende Materialien sind für die Herstellung des Trägers 41 geeignet:

- form-, spritz- oder fräsbare Kunststoffe, thermoplastische Kunststoffe (bevorzugte Herstellung mittels

- 24 -

"Injection Molding"), Metalle, Silikate, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken,

Beispiele für die Materialien zur Herstellung des Trägers 41 sind insbesondere:

- Polycarbonat (PC), z. B. ungefüllt, schwarz eingefärbt,
- Polybutylenterephthalat (PBT), z. B. glaskugelgefüllt, schwarz eingefärbt,
- 10 - Polyphenylsulfid (PPS), glas/mineralgefüllt, schwarz eingefärbt,
- "ABS" (Acrylnitril/Butadien/Styrol-Pfropfcopolymer).

Zur Verminderung von Reflexionen ist es vorteilhaft, wenn 15 der Träger schwarz eingefärbt ist.

6) ZWEITES AUSFÜHRUNGSBEISPIEL EINES TRÄGERS FÜR EINEN KÖRPER ZUR BILDUNG EINER DURCHFLUSSKÜVETTENANORDNUNG

20 Dieses zweite Ausführungsbeispiel eines Trägers dient zur Aufnahme von wenigstens einem Körper gemäss 2) oben, d.h. einem Körper zur Bildung einer zweidimensionalen, matrixartigen Anordnung von Durchflusssküvetten. Dieses 25 zweite Ausführungsbeispiel eines Trägers weist wenigstens eine Ausnehmung auf, deren Form und Abmessungen zur äusseren Form des aufzunehmenden Körpers so angepasst ist, dass sie eine genaue Positionierung des Körpers in der Ausnehmung ermöglicht.

30 Für die Herstellung des Trägers sind die gleichen Materialien verwendbar die oben unter 6) angegeben sind.

- 25 -

7) ERSTES AUSFÜHRUNGSBEISPIEL EINER VON EINEM TRÄGER
GETRAGENEN DURCHFLUSSKÜVETTENANORDNUNG

Dieses Ausführungsbeispiel einer Durchflusssküvettenanordnung
5 enthält eine oder mehrere je in einer Aufnahmeöffnung 42
eines Trägers 41 gemäss Figuren 16-23 eingesetzte
Durchflusssküvettenanordnungen wie diejenige, die oben unter
3) anhand der Figuren 8-15 beschrieben ist.

10 Die Grundplatte 31 und der Körper 11 werden zum Beispiel
durch Kleben zusammengefügt. Als Alternative dazu wird in
einer Variante die Grundplatte 31 zwischen dem Körper 11 und
dem Träger 41 eingeklemmt, und mit dem Körper
ausschliesslich mittels einer Kraft zusammengefügt, die
15 durch Zusammensetzung des Körpers 11 und des Trägers 41
erzeugt wird.

In der soeben erwähnten Variante wird die Grundplatte wie
folgt gehalten:

20 Auf der Unterseite des Trägers 41 befinden sich, umlaufend
um die Aufnahmeöffnungen, dünne (z. B. 0.3 mm starke)
Tragestege, so dass die (auf ihrer Oberseite) mit den
biologischen oder biochemischen oder synthetischen
25 Erkennungselementen versehenen Grundplatten 31 (z.B.
Glasplättchen, Wellenleiterplättchen, Sensorplattformen)
zunächst in den Träger 41 eingelegt werden können. Erst dann
werden die Körper 11, mit integrierten Dichtlippen oder O-
Ringen (z. B. aus elastischem Kunststoff), welche die in
30 Fig. 7 gezeigten Nuten 21 enthalten können, in den Träger 41
mit z.B. widerhakenartigen Halterungen derart eingefügt,
dass zwischen den Körpern 11 und der Grundplatte 31 ein
Andruck definierter Stärke erzeugt wird, so dass eine

- 26 -

gegenseitige fluidische Abdichtung der mit der Grundplatte
31 zusammen erzeugten Durchflussskivette bewirkt wird.

Für diese Variante geeignete Körper 11, bestehend aus
5 starren und elastischen Kunststoffteilen, werden
vorzugsweise in einem 2-Komponenten-Spritzgussverfahren
hergestellt. Alternativ kann diese Variante einen
entsprechend gestalteten starren Kunststoffkörper und in
entsprechende Ausnehmungen des Körpers einzulegende
10 Dichtungsringe umfassen. Eine derartige Ausführungsform
ermöglicht es insbesondere auch, dass die Immobilisierung
der biologischen oder biochemischen oder synthetischen
Erkennungselemente (beispielsweise durch "Spotten") auf den
Grundplatten 31 erst vor Ort durch den Kunden durchgeführt
15 wird.

Für den Fall der Herstellung des Körpers 11 durch ein 2-
Komponenten-Spritzgussverfahren sind die Plastikmaterialien
für die starren Komponenten wie vorgenannt. Für die zweite
20 elastische Komponente, welche mit der Grundplatte dichtend
zusammengebracht wird, sind bevorzugte Materialien:
thermoelastische Kunststoffe (TPE), z.B.
Styrolethylenbutadienstyrol (SEBS), Silicone/Silikon, und
Elastomere (Gummi).

25

8) ZWEITES AUSFÜHRUNGSBEISPIEL EINER VON EINEM TRÄGER GETRAGENEN DURCHFLUSSKIVETTENANORDNUNG

30 Dieses Ausführungsbeispiel einer Durchflussskivettenanordnung
enthält wenigstens eine in einer Aufnahmeöffnung eines
Trägers gemäss 6) oben eingesetzte
Durchflussskivettenanordnung wie diejenige, die oben unter 4)
beschrieben ist.

- 27 -

Alternativ hierzu kann die Durchflusssküvettenanordnung so geformt sein, dass sie eine selbständige Einheit bildet, die keinen Träger benötigt, um in einen Analysensystem verwendet zu werden.

Eine solche Durchflusssküvettenanordnung kann z.B. 96 Durchflusssküvetten oder mehr umfassen, z.B. 384 oder 1536 Durchflusssküvetten, die auf dem gleichen Footprint angeordnet sind, oder auch Arrays mit beliebigen Abmessungen.

Die Grundplatte und der Körper werden zum Beispiel durch Kleben oder Klippen zusammengefügt. Als Alternative dazu wird in einer Variante die Grundplatte zwischen dem Körper nach einer Variante gemäss Ausführungsbeispiel 7 und dem Träger eingeklemmt, und mit dem Körper ausschliesslich mittels einer Kraft zusammengefügt, die durch Zusammensetzung des Körpers und des Trägers erzeugt wird.

20

9) BEISPIELE VON VERFAHREN, DIE MIT DEN OBEN BESCHRIEBENEN DURCHFLUSSKÜVETTENANORDNUNGEN DURCHFÜHRBAR SIND

Der Einfachheit halber, werden die folgenden Absätze von 1 bis 18 durchnummeriert und Wendungen der Art "Verfahren gemäss N1-N2" verwendet, worunter "Verfahren gemäss einem der Absätze N1 bis N2" zu verstehen ist.

Unter anderem sind folgende Verfahren mit den oben beschriebenen Durchflusssküvettenanordnungen durchführbar:

9.1) Verfahren zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer oder mehreren flüssigen Proben mittels einer

- 28 -

Durchflusssküvettenanordnung, wobei den Probenbehältnissen Proben- und gegebenenfalls weitere Reagensflüssigkeiten zugeführt werden und diese in ein mit einer Durchflusssküvette fluidisch verbundenes Reservoir, als Bestandteil besagter Probenbehältnisse, austreten können.

9.2) Verfahren gemäss 9.1), wobei auf der Grundplatte besagter Anordnung biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten immobilisiert sind, Anregungslicht zu den Messbereichen auf besagter Grundplatte geleitet wird und das von besagten Messbereichen ausgehende Licht mit mindestens einem Detektor erfasst wird.

9.3) Verfahren gemäss 9.2), wobei die Grundplatte einen durchgehenden oder in einzelne Bereiche aufgeteilten optischen Wellenleiter umfasst, Anregungslicht über ein optisches Koppellement in besagten optischen Wellenleiter geleitet wird und mit einem oder mehreren Detektoren Messlicht von den Messbereichen erfasst wird, welche in optischer Wechselwirkung mit besagtem optischem Wellenleiter stehen.

9.4) Verfahren gemäss 9.3), wobei besagter optischer Wellenleiter als optischer Schichtwellenleiter ausgebildet ist mit einer ersten optisch transparenten Schicht (a) auf einer zweiten optisch transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a), wobei weiterhin Anregungslicht mithilfe einer oder mehrerer Gitterstrukturen, welche in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägt sind, in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelt und zu darauf befindlichen

- 29 -

Messbereichen (d) als geführte Welle geleitet wird, und wobei weiterhin die im evaneszenten Feld besagter geführter Welle erzeugte Lumineszenz von lumineszenzfähigen Molekülen mit einem oder mehreren Detektoren erfasst und die
5 Konzentration eines oder mehrerer Analyten aus der Intensität dieser Lumineszenzsignale bestimmt wird.

9.5) Verfahren gemäss 9.4), wobei (1) die isotrop abgestrahlte Lumineszenz oder (2) in die optisch
10 transparente Schicht (a) eingekoppelte und über die Gitterstruktur (c) ausgekoppelte Lumineszenz oder Lumineszenzen beider Anteile (1) und (2) gleichzeitig gemessen werden.

15 9.6) Verfahren gemäss 9.4) - 9.5), wobei zur Erzeugung der Lumineszenz ein Lumineszenzfarbstoff oder lumineszentes Nanopartikel als Lumineszenzlabel verwendet wird, das bei einer Wellenlänge zwischen 300 nm und 1100 nm angeregt werden kann und emittiert.

20

9.7) Verfahren gemäss 9.6), wobei das Lumineszenzlabel an den Analyten oder in einem kompetitiven Assay an einen Analogen des Analyten oder in einem mehrstufigen Assay an einen der Bindungspartner der immobilisierten biologischen
25 oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen oder an die biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselemente gebunden ist.

9.8) Verfahren gemäss 9.6) - 9.7), wobei ein zweites oder
30 noch weitere Lumineszenzlabel mit gleicher oder unterschiedlicher Anregungswellenlänge wie das erste

Lumineszenzlabel und gleicher oder unterschiedlicher Emissionswellenlänge verwendet werden.

9.9) Verfahren gemäss 9.8), wobei das zweite oder noch
5 weitere Lumineszenzlabel bei der gleichen Wellenlänge wie
der erste Lumineszenz-Farbstoff angeregt werden kann, aber
bei anderen Wellenlängen emittieren.

9.10) Verfahren gemäss 9.8), wobei die Anregungsspektren und
10 Emissionsspektren der eingesetzten Lumineszenzfarbstoffe nur
wenig oder gar nicht überlappen.

9.11) Verfahren gemäss 9.8), wobei zum Nachweis des Analyten
Ladungs- oder optischer Energietransfer von einem als Donor
15 dienenden ersten Lumineszenzfarbstoff zu einem als Akzeptor
dienenden zweiten Lumineszenzfarbstoff verwendet wird.

9.12) Verfahren gemäss 9.4) - 9.11), wobei neben der
Bestimmung einer oder mehrerer Lumineszenzen Änderungen des
20 effektiven Brechungsindex auf den Messbereichen bestimmt
werden.

9.13) Verfahren gemäss 9.4) - 9.12), wobei die einen oder
mehreren Lumineszenzen und/oder Bestimmungen von
25 Lichtsignalen bei der Anregungswellenlänge
polarisationsselektiv vorgenommen werden.

9.14) Verfahren gemäss 9.4) - 9.13), wobei die einen oder
mehreren Lumineszenzen bei einer anderen Polarisation als
30 der des Anregungslichts gemessen werden.

- 31 -

9.15) Verfahren gemäss 9.4) - 9.14) zur gleichzeitigen oder sequentiellen, quantitativen oder qualitativen Bestimmung eines oder mehrerer Analyten aus der Gruppe von Antikörpern oder Antigenen, Rezeptoren oder Liganden, Chelatoren oder "Histidin-tag-Komponenten", Oligonukleotiden, DNA- oder RNA-Strängen, DNA- oder RNA-Analoga, Enzymen, Enzymcofaktoren oder Inhibitoren, Lektinen und Kohlehydraten.

9.16) Verfahren gemäss 9.4) - 9.15), wobei die zu untersuchenden Proben natürlich vorkommende Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Plasma, Lymphe oder Urin oder Gewebeflüssigkeiten oder Eigelb sind.

9.17) Verfahren gemäss 9.4) - 9.15), wobei die zu untersuchende Probe eine optisch trübe Flüssigkeit, Oberflächenwasser, ein Boden- oder Pflanzenextrakt, eine Bio- oder Syntheseprozessbrühe ist.

9.18) Verfahren gemäss 9.4) - 9.17), wobei die zu untersuchenden Proben aus biologischen Gewebeteilen entnommen sind.

10) BEISPIELE VON VERWENDUNGEN DER OBEN BESCHRIEBENEN ANORDNUNGEN UND VERFAHREN

Die oben beschriebenen Körper, Träger, Anordnungen von Durchflussskivetten und Verfahren sind für folgende Verwendungen geeignet:

Verwendungen zu quantitativen oder qualitativen Analysen zur Bestimmung chemischer, biochemischer oder biologischer Analyten in Screeningverfahren in der Pharmaforschung, der

- Kombinatorischen Chemie, der Klinischen und Präklinischen Entwicklung, zu Echtzeitbindungsstudien und zur Bestimmung kinetischer Parameter im Affinitätsscreening und in der Forschung, zu qualitativen und quantitativen
- 5 Analytbestimmungen, insbesondere für die DNA- und RNA-Analytik und die Bestimmung von genomischen oder proteomischen Unterschieden im Genom, wie beispielsweise Einzelnukleotid-Polymorphismen, zur Messung von Protein-DNA-Wechselwirkungen, zur Bestimmung von Steuerungsmechanismen
- 10 für die mRNA-Expression und für die Protein(bio)synthese, für die Erstellung von Toxizitätsstudien sowie für die Bestimmung von Expressionsprofilen, insbesondere zur Bestimmung von biologischen und chemischen Markerstoffen, wie mRNA, Proteinen, Peptiden oder niedermolekularen
- 15 organischen (Boten-)Stoffen, sowie zum Nachweis von Antikörpern, Antigenen, Pathogenen oder Bakterien in der pharmazeutischen Produktforschung und -entwicklung, der Human- und Veterinärdiagnostik, der Agrochemischen Produktforschung und -entwicklung, der symptomatischen und
- 20 präsymptomatischen Pflanzendiagnostik, zur Patientenstratifikation in der pharmazeutischen Produktentwicklung und für die therapeutische Medikamentenauswahl, und/oder zum Nachweis von Pathogenen, Schadstoffen und Erregern, insbesondere von Salmonellen,
- 25 Prionen, Viren und Bakterien, insbesondere in der Lebensmittel- und Umweltanalytik.

- 33 -

Bezugszeichenliste

	a	Schicht
5	b	Schicht
	b'	Zwischenschicht
	c	Gitterstruktur
	c'	Gitterstruktur
	d	Messbereich
10	f	Haftvermittlungsschicht
	g	Begrenzung der Durchflusszelle (entspricht Bezugszeichen 6)
	1	Zulauf
	2	Ablauf
15	3	Ausnehmung
	4	Grundplatte
	5	Reservoir
	6	Körper
	7	Durchflussskülettenanordnung (Einsatzblock)
20	8	Träger ("Metaträger")
	9	Einlassöffnungen
	10	
	11	Körper
	12	Zulauf
25	13	Aussparung
	14	Einlassöffnung der Aussparung 13
	15	Reservoir
	16	Abgrenzungswand
	17	Auslassöffnung der Aussparung 13
30	18	Position einer Durchflussskülette
	19	
	20	
	21	Nut (umlaufende Nut)
	22	Anschlag

- 34 -

	23	Anschlag
	24	Anschlag
	25	Schutzwinkel
	26	Schutzwinkel
5	27	Schutzwinkel
	28	
	29	Steg (umlaufender Steg)
	30	
	31	Grundplatte
10	32	
	33	
	34	
	35	
	36	
15	37	
	38	
	39	
	40	
	41	Träger
20	42	Ausnehmung/Aufnahmeöffnung
	43	Erhebung
	44	Erhebung
	45	Erhebung
	46	Erhebung
25	47	
	48	
	49	
	50	
	51	Feder
30	52	Anschlag
	53	Feder
	54	Anschlag
	55	Feder
	56	Anschlag

- 35 -

	57	Auflagepunkt
	58	Auflagepunkt
	59	Auflagepunkt
	60	
5	61	Schnapphaken
	62	Schnapphaken
	63	Ausnehmung
	64	Ausnehmung
	65	Ausnehmung
10	66	Ausnehmung
	67	
	68	
	69	
	70	
15	71	
	72	
	73	
	74	
	75	
20	76	
	77	
	78	
	79	

25

- - - - -

Patentansprüche

1. Körper (11) zur Bildung einer geradlinigen Reihe oder einer matrixartigen Anordnung von Durchflusssküvetten durch
5 Zusammenfügung des Körpers (11) mit einer Grundplatte (31),
welcher Körper (11) dadurch gekennzeichnet ist, dass er folgende Elemente aufweist, die zur genauen Positionierung des Körpers in der Aufnahmeöffnung eines Trägers (41) dienen:
- 10 (a) ein erstes Federelement (51) und einen ersten Anschlag (52), welche zur genauen Positionierung des Körpers (11) in einer ersten Richtung (X-Richtung) dienen und an entgegengesetzten Endbereichen des Körpers (11) angeordnet sind,
- 15 (b) mindestens ein zweites Federelement (53, 55) und ein dazu korrespondierender zweiter Anschlag (54, 56), die zur genauen Positionierung des Körpers (11) in einer zweiten Richtung (Y-Richtung) dienen und an entgegengesetzten Seiten des Körpers (11) angeordnet sind, wobei die zweite Richtung
20 (Y-Richtung) senkrecht zur ersten Richtung (X-Richtung) liegt,
- (c) mindestens ein Auflageelement (57, 58, 59) und mindestens ein Halteelement (61, 62), wobei dieses Auflageelement und Halteelement gemeinsam zur genauen
25 Positionierung des Körpers in einer dritten Richtung (Z-Richtung) dienen, welche senkrecht zu einer Ebene liegt, die durch zwei Achsen, nämlich durch eine Achse in der ersten und eine andere Achse in der zweiten Richtung, definiert ist.
- 30 2. Körper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er mindestens eines, bevorzugt alle der folgenden Merkmale aufweist:

- 37 -

(i) mindestens ein weiteres zweites Federelement (55) und mindestens ein dazu korrespondierender weiterer zweiter Anschlag (56);

(ii) mindestens zwei weitere Auflageelemente;

5 (iii) die Auflageelemente sind Auflagepunkte (57, 58, 59);

(iv) mindestens ein weiteres Halteelement;

(v) die Halteelemente sind Schnapphaken (61, 62).

10 3. Körper (11) zur Bildung einer Anordnung von Durchflusssküvetten durch Zusammenfügung des Körpers (11) mit einer Grundplatte (31), welcher Körper (11) dadurch gekennzeichnet ist, dass er

mindestens ein Durchflusssküvettenteil (18) mit einem
15 Zulauf (12) und einem Ablauf (17) umfasst,

wobei der Durchflusssküvettenteil (18) so ausgebildet ist, dass beim Zusammenfügen des Körpers (11) mit der Grundplatte (31) ein Innenraum (13) mit einer Einlassöffnung (14) und mit einer Auslassöffnung (17)
20 gebildet wird, welcher Innenraum (13) den Zulauf (12) und den Ablauf (17) fluidisch verbindet, und

wobei der Zulauf (12) im Wesentlichen trichterförmig ausgebildet ist und nahe bei der Grundplatte (31) in die Einlassöffnung (14) übergeht, so dass bei der
25 Befüllung der Durchflusssküvette (11, 31) insbesondere mittels einer Pipette, die Spitze der Pipette nahe zur Grundplatte (31) geführt werden kann.

4. Körper gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass
30 der Durchflusssküvettenteil (18) eine Fläche aufweist, welche einen Teil des Innenraums (13) bildet und welche mit mindestens einer Nut (21) versehen ist, wobei die Einlassöffnung (14) und Auslassöffnung (17) vorzugsweise in der Nut (21) liegen.

- 38 -

5. Körper gemäss einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass er eine äussere Form hat, die in eine Aufnahmeöffnung (42) des Trägers (41) passt.

- 5 6. Erste Anordnung von Durchflussküvetten, welche durch Zusammenfügung von
einem Körper (11) gemäss Anspruch 5 und
einer Grundplatte (31)
gebildet ist.

10

7. Erste Anordnung von Durchflussküvetten gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte (31) biologische und/oder biochemische und/oder synthetische Erkennungselemente trägt.

15

8. Erste Anordnung von Durchflussküvetten gemäss Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte (31) dazu geeignet ist, als Wellenleiter zu dienen.

20

9. Träger zur Aufnahme (41) von wenigstens einer ersten Anordnung von Durchflussküvetten gemäss einem der Ansprüche 6-8, dadurch gekennzeichnet, dass er wenigstens eine Ausnehmung (42) aufweist, deren Form und Abmessungen zur äusseren Form des Körpers (11) so angepasst
25 sind, dass eine genaue Positionierung des Körpers (11) in der Ausnehmung (42) ermöglicht wird.

30

10. Träger (41) gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass er eine Vielzahl der Ausnehmungen (42) aufweist.

11. Zweite Anordnung von Durchflussküvetten, dadurch gekennzeichnet, dass sie
eine erste Anordnung von Durchflussküvetten gemäss
einem der Ansprüche 6-8 und

- 39 -

einen Träger gemäss Anspruch 9 oder 10 umfasst.

12. Dritte Anordnung von Durchflusssküvetten, dadurch gekennzeichnet, dass sie
- 5 einen Körper (11) gemäss einem der Ansprüche 1-5,
 einen Träger (41) gemäss Anspruch 9 oder 10 und
 eine Grundplatte (31) umfasst, die zwischen dem Körper
 (11) und dem Träger (41) eingeklemmt ist.
- 10 13. Dritte Anordnung von Durchflusssküvetten gemäss
Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte
(31) ausschliesslich durch den Andruck festgehalten wird,
der durch Zusammensetzen des Körpers (11) und des Trägers
(41) erzeugt wird.
- 15 14. Dritte Anordnung von Durchflusssküvetten gemäss Anspruch
12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie Dichtmittel
umfasst zur fluidischen Abdichtung des Innenraums (13).
- 20 15. Verwendung eines Körpers gemäss einem der Ansprüche 1-
5, einer Anordnung von Durchflusssküvetten gemäss einem der
Ansprüche 6-8, 11-14 oder eines Trägers gemäss Anspruch 9
oder 10
 zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer
25 Probeflüssigkeit.
16. Verwendung eines Körpers gemäss einem der Ansprüche 1-
5, einer Anordnung von Durchflusssküvetten gemäss einem der
Ansprüche 6-8, 11-14 oder eines Trägers gemäss Anspruch 9
30 oder 10
 zu quantitativen oder qualitativen Analysen zur
Bestimmung chemischer, biochemischer oder biologischer
Analyten in Screeningverfahren in der Pharmaforschung, der

- 40 -

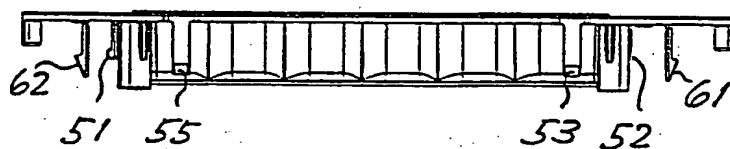
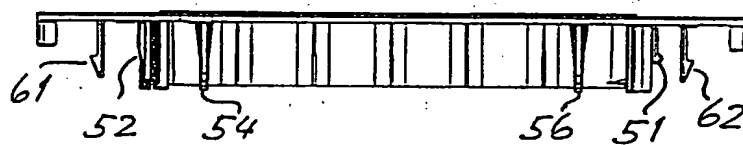
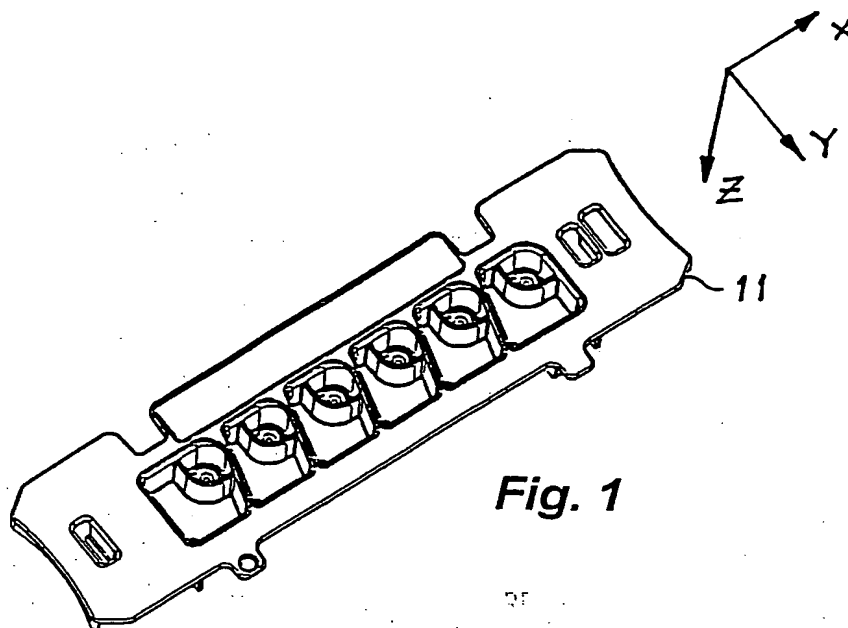
Kombinatorischen Chemie, der Klinischen und Präklinischen Entwicklung,

zu Echtzeitbindungsstudien und zur Bestimmung kinetischer Parameter im Affinitätsscreening und in der
5 Forschung,

zu qualitativen und quantitativen Analytbestimmungen,
insbesondere für die DNA- und RNA-Analytik und die Bestimmung von genomischen oder proteomischen Unterschieden im Genom, wie beispielsweise Einzelnukleotid-Polymorphismen,
10 zur Messung von Protein-DNA-Wechselwirkungen,
zur Bestimmung von Steuerungsmechanismen für die m-RNA-Expression und für die Protein(bio)synthese,
für die Erstellung von Toxizitätsstudien,
für die Bestimmung von Expressionsprofilen,
15 insbesondere zur Bestimmung von biologischen und chemischen Markerstoffen, wie mRNA, Proteinen, Peptiden oder niedermolekularen organischen (Boten-)Stoffen,
zum Nachweis von Antikörpern, Antigenen, Pathogenen oder Bakterien in der pharmazeutischen Produktforschung und
20 -entwicklung, der Human- und Veterinärdiagnostik, der Agrochemischen Produktforschung und -entwicklung, der symptomatischen und präsymptomatischen Pflanzendiagnostik,
zur Patientenstratifikation in der pharmazeutischen Produktentwicklung und für die therapeutische
25 Medikamentenauswahl und/oder
zum Nachweis von Pathogenen, Schadstoffen und Erregern,
insbesondere von Salmonellen, Prionen, Viren und Bakterien, insbesondere in der Lebensmittel- und Umweltanalytik.

30

1/11



2/11

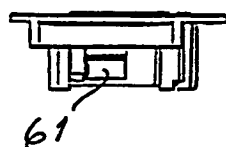


Fig. 4

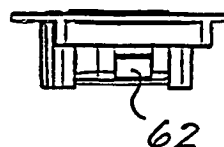


Fig. 5

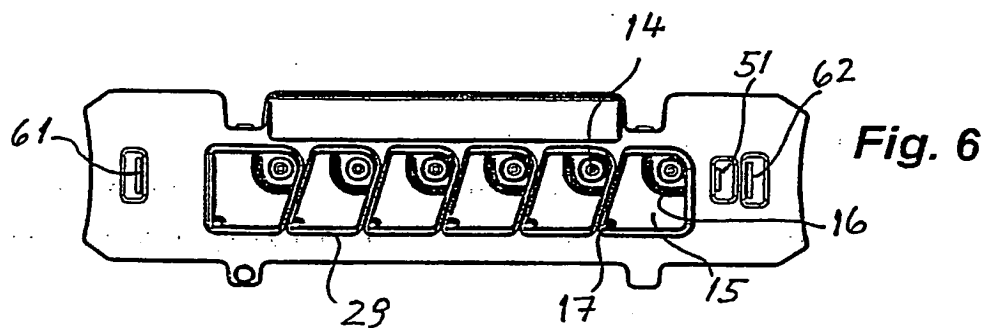


Fig. 6

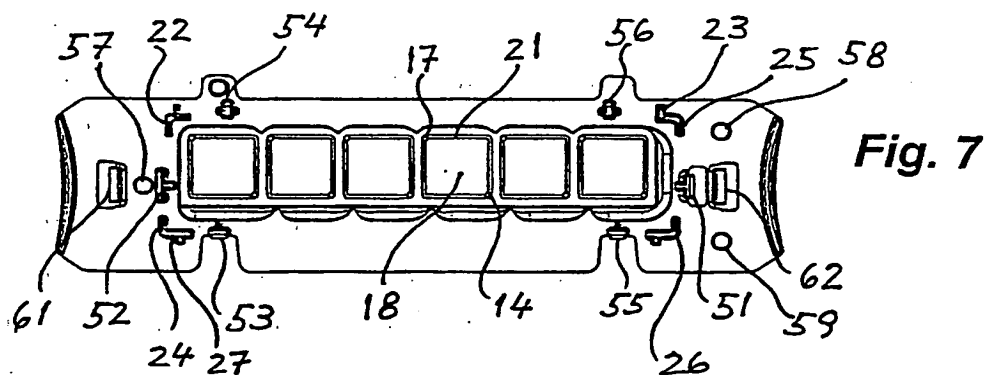


Fig. 7

3/11

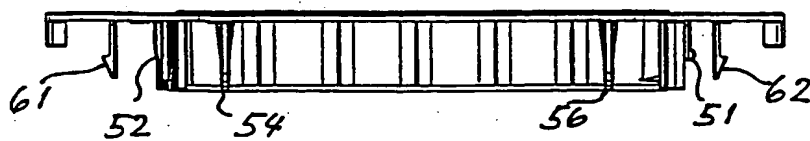
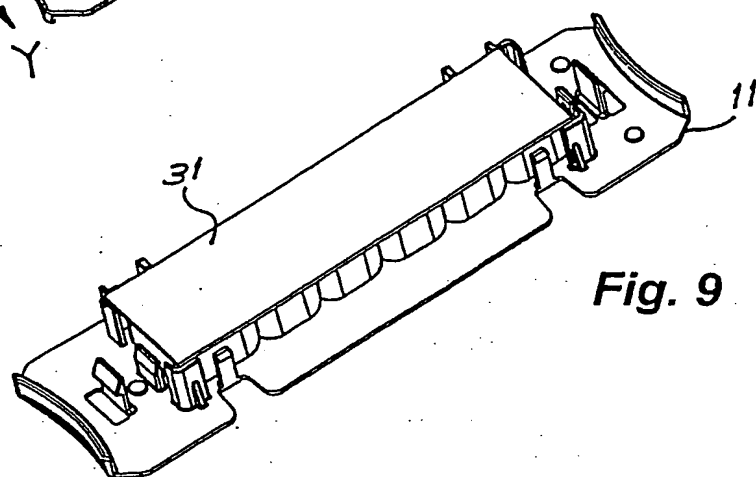
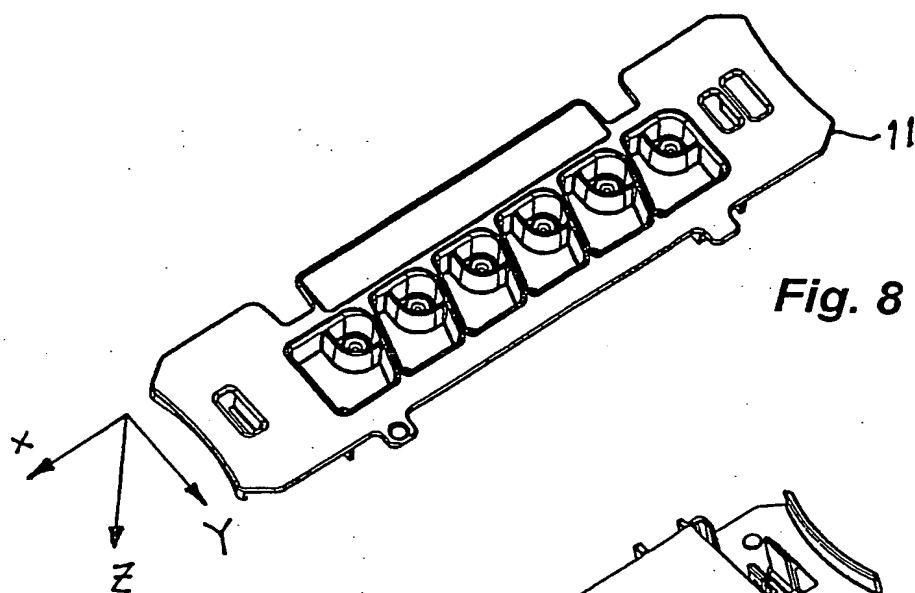


Fig. 10

4/11

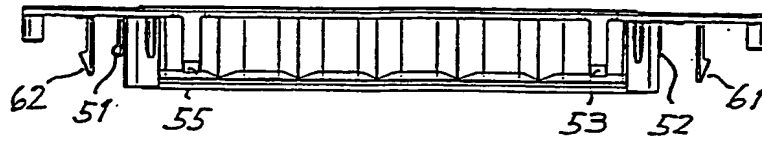


Fig. 11

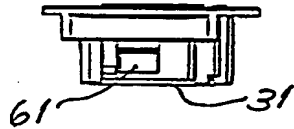


Fig. 12

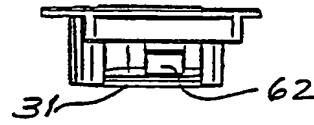


Fig. 13

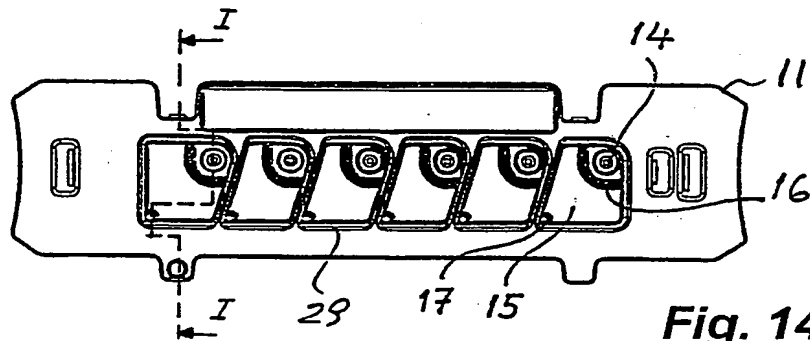


Fig. 14

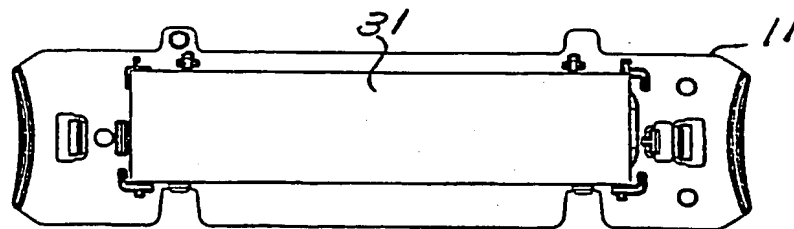


Fig. 15

5/11

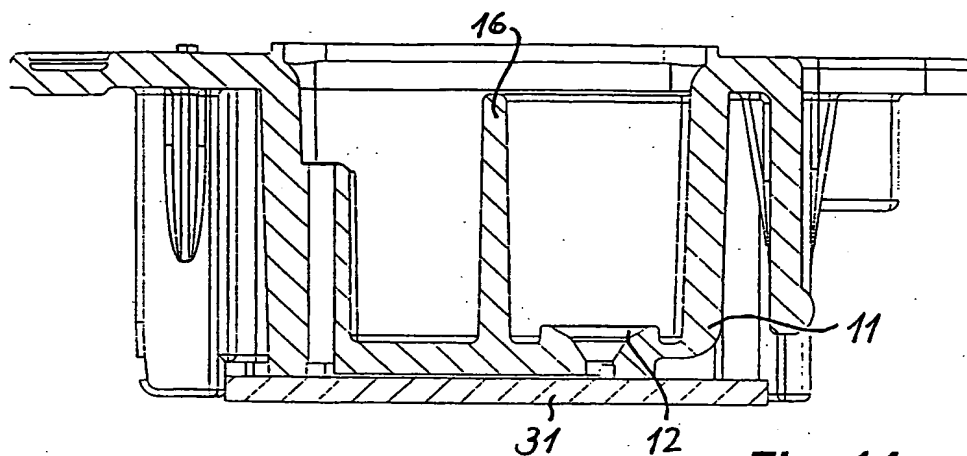


Fig. 14a

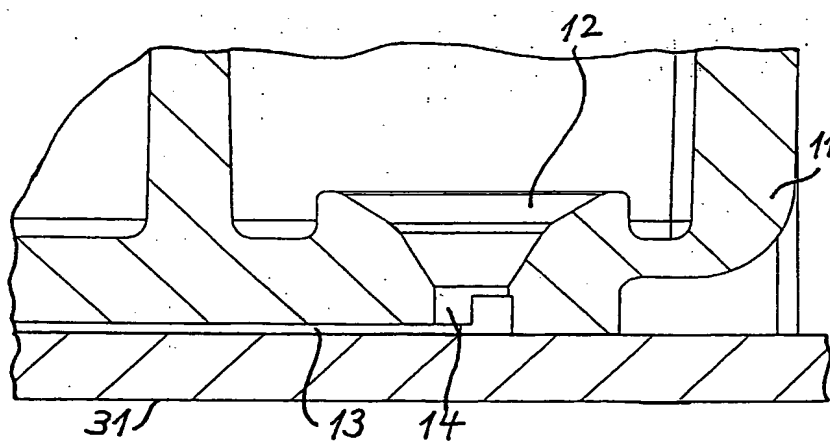
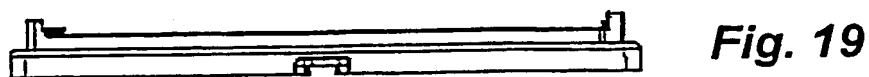
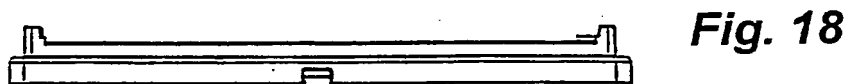
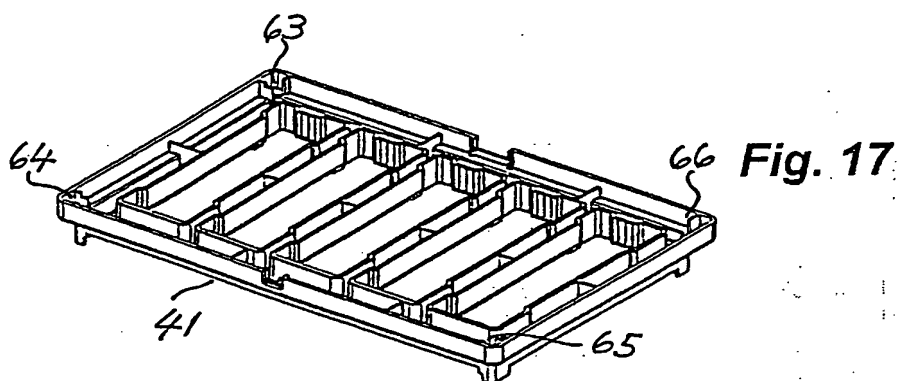
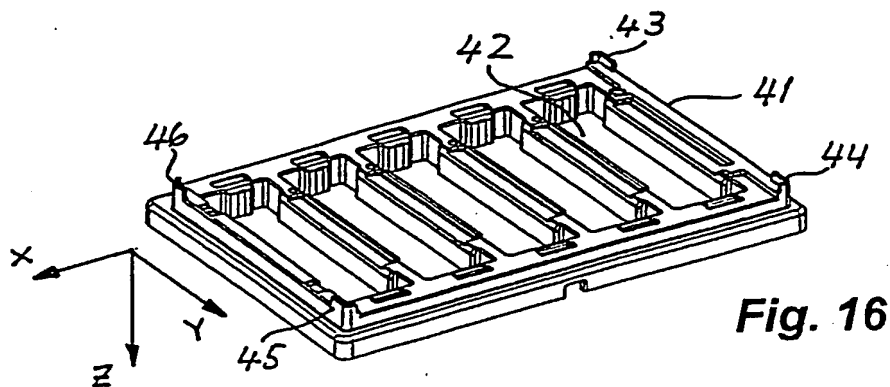


Fig. 14b

6/11



7/11



Fig. 20

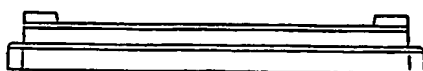


Fig. 21

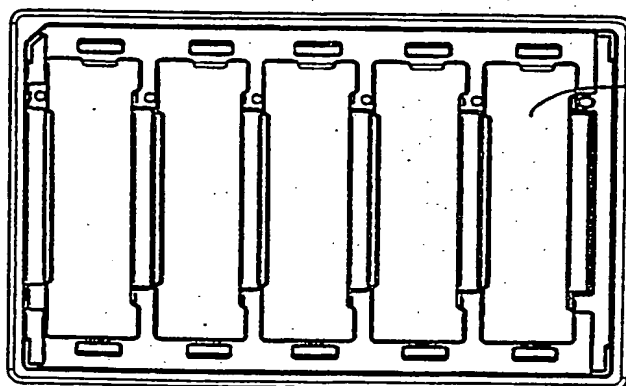


Fig. 22

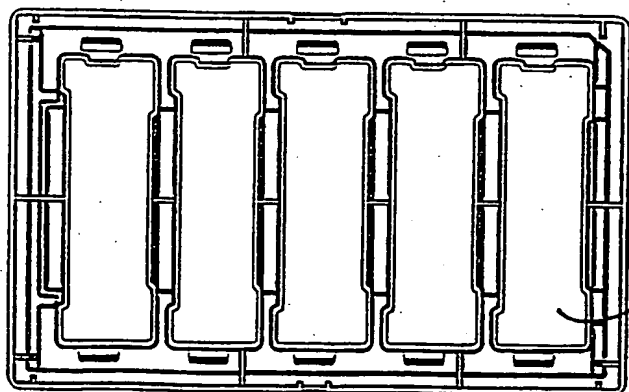
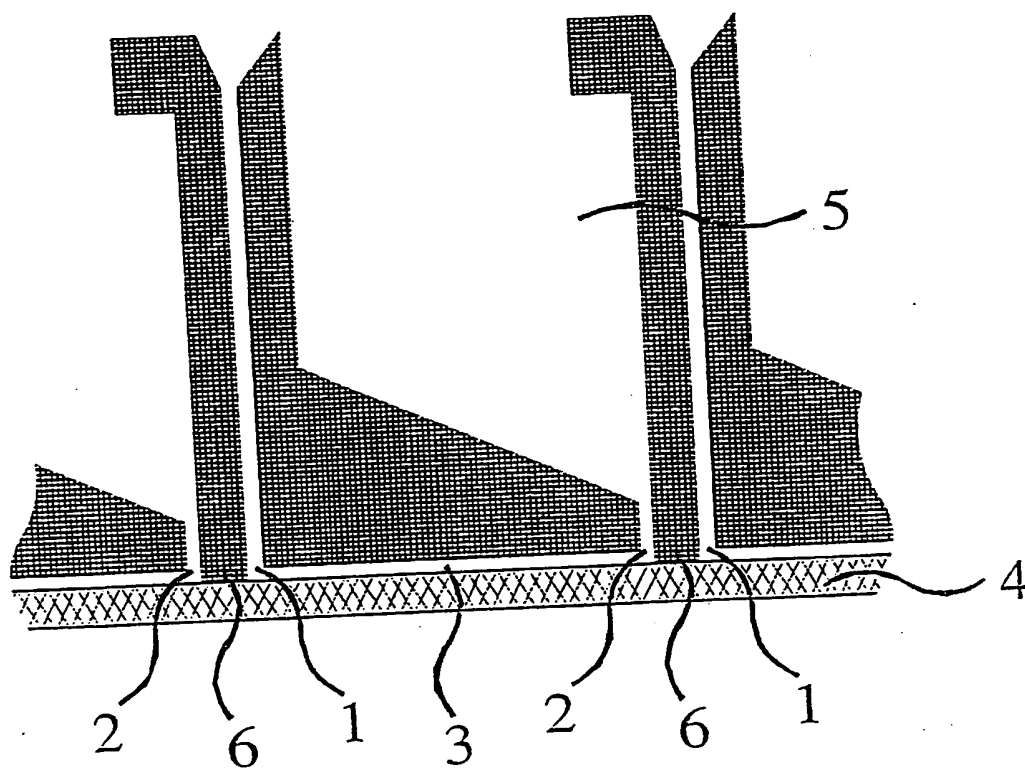
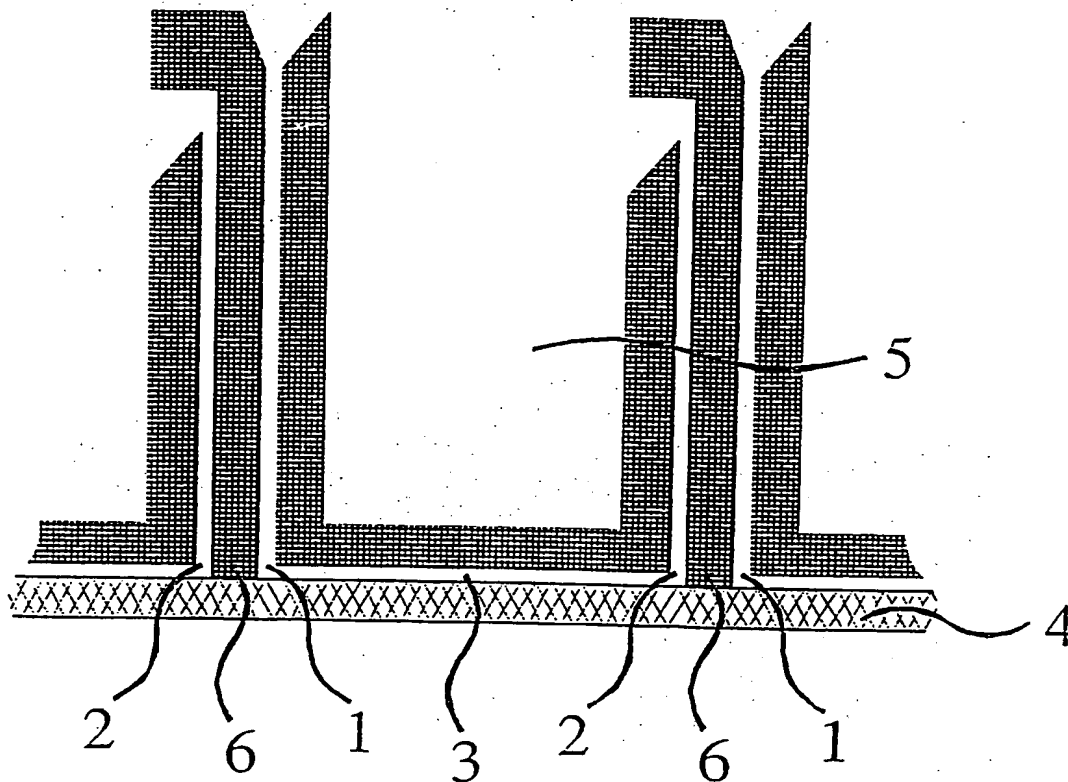


Fig. 23

8/11

**Fig. 24**

9/11

**Fig. 25**

10/11

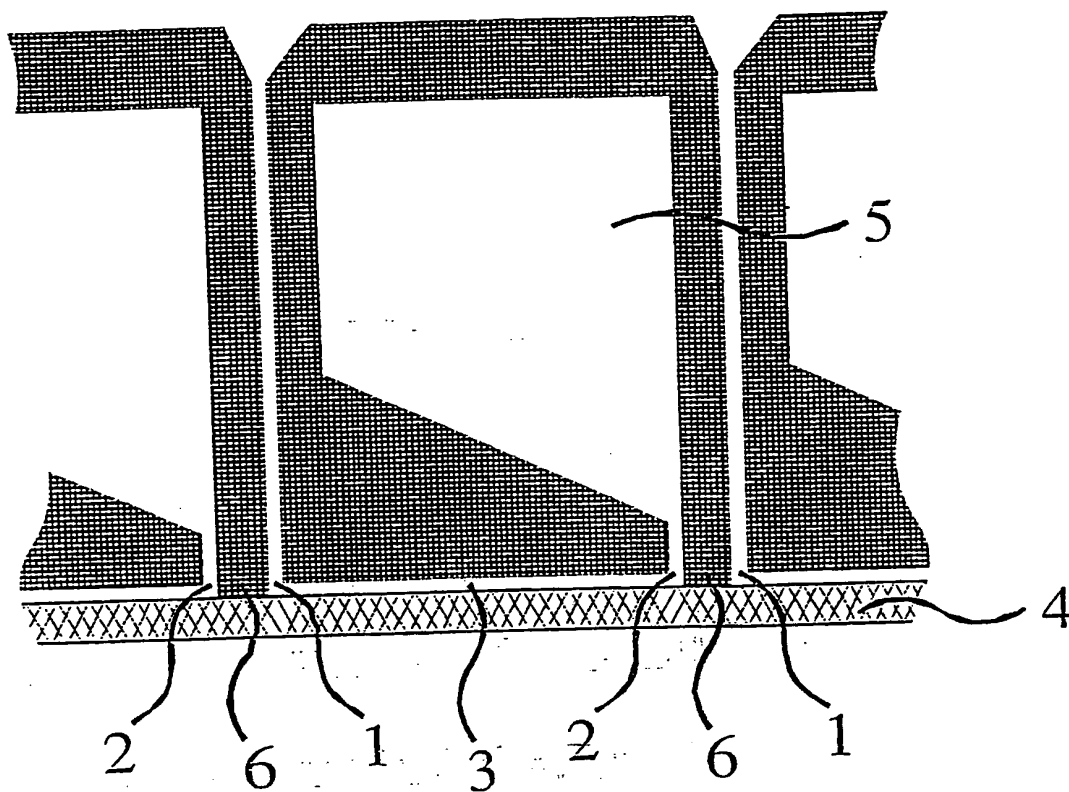


Fig. 26

11/11

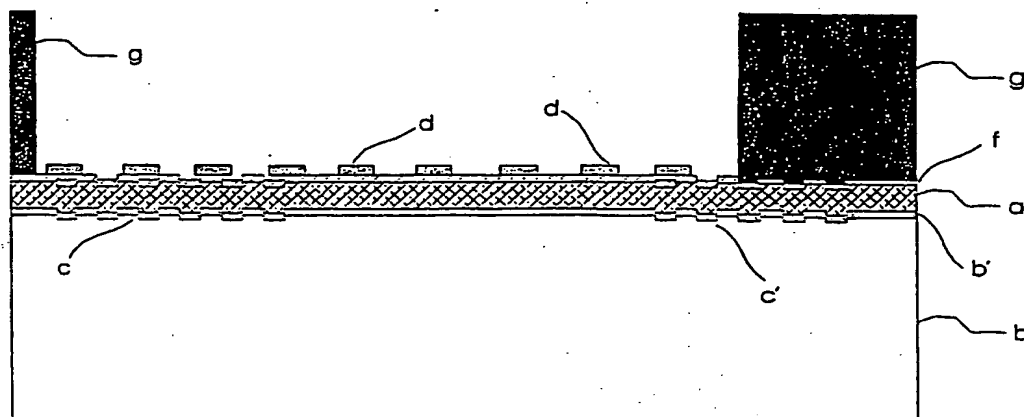


Fig. 27

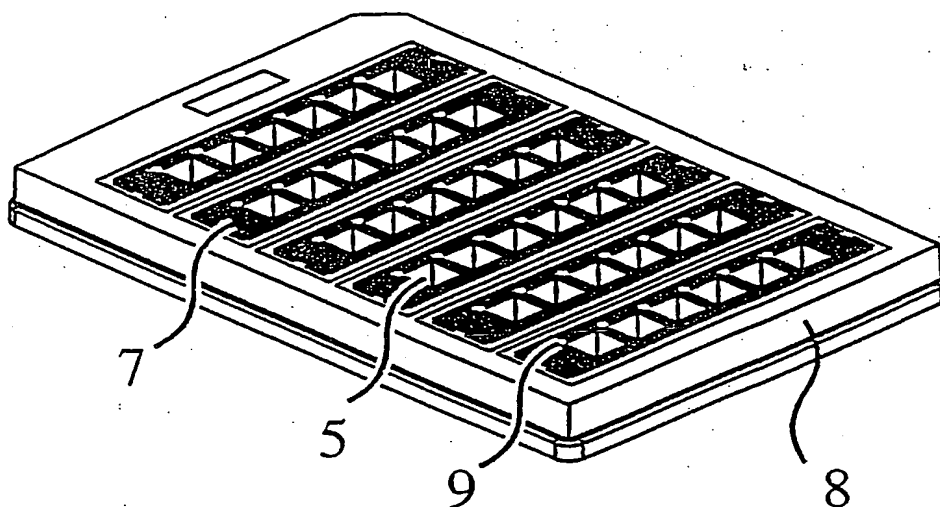


Fig. 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No
PCT/CH 02/00309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N21/05 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 650 125 A (BOSANQUET ANDREW GEORGE) 22 July 1997 (1997-07-22)	1,11-15
X	the whole document	9,10,16
P,A	WO 01 43875 A (BOPP MARTIN A ;ABEL ANDREAS P (CH); EHRAT MARKUS (CH); ZEPTOSENS A) 21 June 2001 (2001-06-21) cited in the application the whole document	1,2,5-16
A	EP 1 072 881 A (TEXAS INSTRUMENTS INC) 31 January 2001 (2001-01-31) abstract; figure 1 column 8, line 40 -column 8, line 54 -/--	1,2,5-7, 15,16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2002

Date of mailing of the international search report

13.08.02

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Smith-Hewitt, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No

PCT/CH 02/00309

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 03805 A (COHEN JOE ;COMBICHEM INC (US); GUBERNATOR KLAUS M (US); ZAMBIAS RO) 27 January 2000 (2000-01-27) page 8, line 1 -page 8, line 4; figure 1A ---	1,2
A	US 6 078 705 A (BUDACH WOLFGANG ET AL) 20 June 2000 (2000-06-20) abstract; figures column 10, line 46 -column 20, line 49 -----	8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

The International Searching Authority has determined that this international application contains more than one invention or group of inventions, namely

1. Claims 1-2, 5-8 (based on Claims 1-2), 9-10 and 11-16 (based on Claims 1-2)

body to form a straight row or matrix-like arrangement of flow-through cells by joining together the body and a baseplate with two spring elements and stops, a support element and a retention element, which serve to position the body precisely in the receiving hole of a support. Support to receive such an arrangement with at least one recess, the shape and dimensions of which are so matched to the outer form of the body as to enable the body to be precisely positioned in the recess.

2. Claims 3-4, 5-8 (dependent on 3-4) and 11-16 (based on Claims 3-4)

body to form an arrangement of flow-through cells by joining together the body and a baseplate with a flow-through cell portion having an intake and a drain, the flow-through cell being designed so that when the body and the baseplate are joined together, an interior space is formed with an inlet and an outlet, and the intake being funnel-shaped.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No

PCT/CN 02/00309

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5650125	A	22-07-1997	AT 154436 T	15-06-1997
			AT 162888 T	15-02-1998
			AU 5283393 A	09-05-1994
			DE 69311568 D1	17-07-1997
			DE 69311568 T2	19-02-1998
			DE 69316778 D1	05-03-1998
			DE 69316778 T2	24-09-1998
			EP 0664882 A1	02-08-1995
			EP 0732575 A2	18-09-1996
			WO 9409352 A2	28-04-1994
			JP 9501488 T	10-02-1997

WO 0143875	A	21-06-2001	AU 2009401 A	25-06-2001
			WO 0143875 A1	21-06-2001
			EP 1237654 A1	11-09-2002

EP 1072881	A	31-01-2001	EP 1072881 A2	31-01-2001
			JP 2001208678 A	03-08-2001

WO 0003805	A	27-01-2000	US 6436351 B1	20-08-2002
			AU 4985699 A	07-02-2000
			EP 1098708 A1	16-05-2001
			JP 2002520154 T	09-07-2002
			WO 0003805 A1	27-01-2000

US 6078705	A	20-06-2000	AU 5763296 A	29-11-1996
			BR 9608503 A	06-07-1999
			CA 2219769 A1	14-11-1996
			WO 9635940 A1	14-11-1996
			EP 0824684 A1	25-02-1998
			JP 11505610 T	21-05-1999
			PL 323257 A1	16-03-1998
			US 6289144 B1	11-09-2001
			ZA 9603731 A	12-11-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PC1/CH 02/00309

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N21/05 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 650 125 A (BOSANQUET ANDREW GEORGE) 22. Juli 1997 (1997-07-22)	1,11-15
X	das ganze Dokument	9,10,16
P,A	WO 01 43875 A (BOPP MARTIN A ;ABEL ANDREAS P (CH); EHRAT MARKUS (CH); ZEPTOSENS A) 21. Juni 2001 (2001-06-21) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,2,5-16
A	EP 1 072 881 A (TEXAS INSTRUMENTS INC) 31. Januar 2001 (2001-01-31) Zusammenfassung; Abbildung 1 Spalte 8, Zeile 40 -Spalte 8, Zeile 54	1,2,5-7, 15,16
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. August 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Smith-Hewitt, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: les Aktenzeichen

PCT/SA 02/00309

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 03805 A (COHEN JOE ;COMBICHEM INC (US); GUBERNATOR KLAUS M (US); ZAMBIAS RO) 27. Januar 2000 (2000-01-27) Seite 8, Zeile 1 -Seite 8, Zeile 4; Abbildung 1A ---	1,2
A	US 6 078 705 A (BUDACH WOLFGANG ET AL) 20. Juni 2000 (2000-06-20) Zusammenfassung; Abbildungen Spalte 10, Zeile 46 -Spalte 20, Zeile 49 -----	8

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-2, 5-8 (basiert auf den Ansprüchen 1-2), 9-10, 11-16 (basiert auf den Ansprüchen 1-2)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-2,5-8 (basiert auf den Ansprüchen 1-2), 9-10, 11-16 (basiert auf den Ansprüchen 1-2)

Körper zur Bildung einer geradlinigen Reihe oder einer matrixartigen Anordnung von Durchflusssküvetten durch Zusammenfügung des Körpers mit einer Grundplatte mit zwei Federelementen und Anschläge, einem Auflageelement und einem Halteelement, die zur genauen Positionierung des Körpers in der Aufnahmeöffnung eines Trägers dienen. Träger zur Aufnahme einer solchen Anordnung mit wenigstens eine Ausnehmung, deren Form und Abmessungen zur äusseren Form des Körpers so angepasst sind, dass eine genaue Positionierung des Körpers in der Ausnehmung ermöglicht wird.

2. Ansprüche: 3-4, 5-8 (abhängig von 3-4), 11-16 (basiert auf den Ansprüchen 3-4)

Körper zur Bildung einer Anordnung von Durchflusssküvetten durch Zusammenfügung des Körpers mit einer Grundplatte mit einem Durchflusssküvettenteil mit einem Zulauf und einem Ablauf, wobei der Durchflusssküvettenteil so ausgebildet ist, dass beim Zusammenfügen des Körpers mit der Grundplatte ein Innenraum mit einer Einlassöffnung und mit einer Auslassöffnung gebildet wird und wobei der Zulauf trichterförmig ausgebildet ist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/en 02/00309

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5650125	A	22-07-1997	AT 154436 T 15-06-1997
			AT 162888 T 15-02-1998
			AU 5283393 A 09-05-1994
			DE 69311568 D1 17-07-1997
			DE 69311568 T2 19-02-1998
			DE 69316778 D1 05-03-1998
			DE 69316778 T2 24-09-1998
			EP 0664882 A1 02-08-1995
			EP 0732575 A2 18-09-1996
			WO 9409352 A2 28-04-1994
			JP 9501488 T 10-02-1997
WO 0143875	A	21-06-2001	AU 2009401 A 25-06-2001
			WO 0143875 A1 21-06-2001
			EP 1237654 A1 11-09-2002
EP 1072881	A	31-01-2001	EP 1072881 A2 31-01-2001
			JP 2001208678 A 03-08-2001
WO 0003805	A	27-01-2000	US 6436351 B1 20-08-2002
			AU 4985699 A 07-02-2000
			EP 1098708 A1 16-05-2001
			JP 2002520154 T 09-07-2002
			WO 0003805 A1 27-01-2000
US 6078705	A	20-06-2000	AU 5763296 A 29-11-1996
			BR 9608503 A 06-07-1999
			CA 2219769 A1 14-11-1996
			WO 9635940 A1 14-11-1996
			EP 0824684 A1 25-02-1998
			JP 11505610 T 21-05-1999
			PL 323257 A1 16-03-1998
			US 6289144 B1 11-09-2001
			ZA 9603731 A 12-11-1996

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)